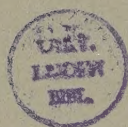


ZU DEN KARDIOVASKULÄREN WIRKUNGEN
VON PLATELET-ACTIVATING FACTOR (PAF)
BEIM MEERSCHWEINCHEN.
- ANTAGONISIERUNG VON PAF
DURCH EIN TRIAZOLODIAZEPIN (WEB 2086) -

PETRA RASCHKE

Disbui. MÜNchen

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0058

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik rechts der Isar der
Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Blömer
angefertigt unter der Leitung von : Priv.-Doz. Dr. med. Gert Baumann

vorgelegt über

das Institut für Physiologie, Physiologische Chemie
und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

**Zu den kardiovaskulären Wirkungen von Platelet-Activating Factor
(PAF) beim Meerschweinchen.
- Antagonisierung von PAF durch ein Triazolodiazepin (WEB 2086) -**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Petra Raschke aus Burghausen /Salzach

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. U. Lösch

Korreferent: Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Literaturstudie	3
2.1.	Platelet-Activating Factor	3
2.1.1.	Geschichtlicher Überblick und Struktur	3
2.1.2.	Zellulärer Ursprung von PAF	4
2.1.2.1.	Basophile Granulozyten	4
2.1.2.2.	Makrophagen, Mastzellen und Monozyten	5
2.1.2.3.	Neutrophile Granulozyten	6
2.1.2.4.	Eosinophile Granulozyten	6
2.1.2.5.	Thrombozyten	6
2.1.2.6.	Endothelzellen	6
2.1.2.7.	Weitere Ursprungsorte	7
2.1.3.	Biosynthese	7
2.1.3.1.	Der " Acetyltransferase-Pathway "	7
2.1.3.2.	Der " De Novo-Pathway "	8
2.1.3.3.	Metabolismus	10
2.1.3.4.	Beziehungen der Arachidonsäure zum PAF-Metabolismus	10
2.1.4.	Biologische Wirkungen von PAF an einzelnen Zellen	12
2.1.4.1.	Wirkungen an neutrophilen Granulozyten	12
2.1.4.2.	Wirkungen an Thrombozyten	13
2.1.4.3.	Wirkungen an eosinophilen Granulozyten	15
2.1.5.	Wirkungen von PAF bei den verschiedenen Spezies an isolierten Organpräparaten und " in vivo "	15
2.1.5.1.	Meerschweinchen	15
2.1.5.2.	Maus	17
2.1.5.3.	Ratte	18
2.1.5.4.	Kaninchen	19
2.1.5.5.	Hund	20
2.1.5.6.	Schwein	21
2.1.5.7.	Affe	21
2.1.5.8.	Mensch	22
2.2.	Antagonisten des Platelet-Activating Factor	23
2.2.1.	Modell der PAF-Wirkung an der Zielzelle	23
2.2.2.	Unspezifische Hemmung von PAF	25

2.2.3.	Spezifische Hemmung von PAF	25
2.2.3.1.	" PAF-bezogene " Antagonisten	25
2.2.3.2.	Natürliche Produkte	27
2.2.3.2.1.	Terpene	27
2.2.3.2.2.	Lignane	27
2.2.3.3.	Synthetische Verbindungen	28
2.2.3.4.	Andere Pharmaka	28
2.2.3.4.1.	WEB 2086 als Vertreter der Triazolodiazepine	28
2.2.3.4.2.	Calziumantagonisten	29
2.2.4.	Vermutliche Interaktionen zwischen spezifischen Antagonisten und PAF-spezifischen Bindungsstellen	29
3.	Eigene Untersuchungen	30
3.1.	Zielsetzung	30
3.2.	Material und Methoden	30
3.2.1.	Versuchstiere	30
3.2.2.	Versuchsvorbereitungen	30
3.2.3.	Meß- und Versuchsanordnung	31
3.2.3.1.	EKG	31
3.2.3.2.	Kanülierung der V. jugularis	31
3.2.3.3.	LV-Druckmessung	31
3.2.3.4.	HZV-Messung	31
3.2.3.5.	Messung des Aortendrucks	32
3.2.3.6.	Blutgasanalyse	32
3.2.4.	Gemessene und errechnete Parameter	33
3.2.5.	Versuchsdurchführung	34
3.2.6.	Injektionslösungen	36
3.2.7.	Statistische Auswertung	36
3.3.	Ergebnisse	38
3.3.1.	Versuchsreihe 1	38
3.3.1.1.	Mittelwert aller Vorwerte	38
3.3.1.2.	Überlebensrate bzw. mittlere Überlebenszeit	38
3.3.1.3.	Herzfrequenz	39
3.3.1.4.	Linksventrikulärer systolischer Druck	42
3.3.1.5.	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	45
3.3.1.6.	Linksventrikuläre maximale Druckanstiegs- geschwindigkeit = Kontraktilität	46

3.3.1.7.	Mittlerer Aortendruck	49
3.3.1.8.	Herzminutenvolumen _{normiert}	52
3.3.1.9.	EKG-Auswertung	56
3.3.2.	Versuchsreihe 2	58
3.3.2.1.	Herzfrequenz	58
3.3.2.2.	Linksventrikulärer systolischer Druck	60
3.3.2.3.	Linksventrikuläre maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit = Kontraktilität	62
3.3.2.4.	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	64
3.3.2.5.	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	66
3.3.2.6.	Arterieller pH-Wert	68
3.3.2.7.	Arterieller aktueller Bikarbonatgehalt	69
3.3.2.8.	Arterieller Base Excess	71
3.3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	72
4.	Diskussion	75
5.	Zusammenfassung	81
6.	Summary	83
7.	Literaturverzeichnis	84

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
A.V.	atrioventrikulär
bzw.	beziehungsweise
ED ₅₀	Dosis, bei der 50 % der Individuen eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen
KG	Körpergewicht
IC ₅₀	Konzentration, die 50 % Hemmung induziert
I. E.	Internationale Einheiten
i. v.	intravenös
LD ₅₀	Dosis, bei der 50 % der Individuen eines Kollektivs getötet werden
LV	linksventrikulär
LT	Leukotriene
min	Minuten
Mm.	Musculi
m.o.w.	mehr oder weniger
n	Anzahl der Versuchstiere oder Meßwerte
PAF	Platelet-Activating Factor
p. appl.	post applicationem
PG	Prostaglandin
p. o.	per os
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
SE	Standardfehler
t	Zeit
V.	Vena
$\bar{x}$	Mittelwert
z. B.	zum Beispiel
z. Z.	zur Zeit

1. Einleitung

Die Arbeitsgruppe BAUMANN und FELIX beschäftigt sich seit längerem mit der Aufklärung der pathophysiologischen Bedeutung von verschiedenen Mediatoren insbesondere von Histamin (als Beispiel BAUMANN et al., 1981) für das Herz- und Kreislaufsystem.

Der chemische Charakter der einzelnen Mediatoren ist sehr unterschiedlich. Während Histamin und Serotonin zu den biogenen Aminen gehören, die Kinine wie z. B. Bradykinin und Kallidin niedermolekulare Peptide darstellen, sind Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene als Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels Lipide.

Ein weiterer, auch aus dem Fettstoffwechsel stammender Mediator ist der Platelet-Activating Factor, ein Phospholipid.

Bezeichnend für alle Mediatoren ist, daß sie am Ort ihrer Bildung und Freisetzung in hoher Konzentration auftreten und dementsprechend vorwiegend dort ihre stärkste Wirkung entfalten. Dies schließt natürlich ihre weitere Ausbreitung durch den Blutstrom nicht aus, wobei aber ihre Wirksamkeit schnell abnimmt, da sie rasch abgebaut werden.

Generell sind Mediatoren mitverantwortlich für die Symptomatik der Erkrankungen, bei denen sie auftreten. Bisher weist man den Mediatoren eine pathogenetische Bedeutung bei der Entzündung, bei der Allergie und bei verschiedenen Schockzuständen einschließlich der Anaphylaxie zu, jedoch ist ihre Rolle noch keineswegs endgültig aufgeklärt.

Die vorliegende Arbeit soll sich mit dem noch nicht sehr lange bekannten Platelet-Activating Factor beschäftigen.

Es soll versucht werden, die Frage zu klären, welche Wirkungen der Platelet-Activating Factor auf das kardiovaskuläre System unter Einbeziehung der Blutgase und des Säure-Basenhaushalts entfaltet. In einem zweiten Schritt soll mit Hilfe eines Antagonisten aus der Gruppe der Triazolodiazepine die Wirkung dieses Mediators aufgehoben werden.

Die Untersuchungen werden am Meerschweinchen durchgeführt. Dieses Tiermodell hat sich in vorangehenden hämodynamischen Studien unter anderem zur Anaphylaxie (JORDAN, 1988) in hervorragender Weise bewährt.



Während die Wirkungen des Platelet-Activating Factor auf das isoliert perfundierte Meerschweinchenherz in der Literatur gut beschrieben sind (BURKE et al., 1982; BENVENISTE et al., 1983; LEVI et al., 1984 u. a.), sind hingegen seine Effekte auf das Herz- und Kreislaufsystem des Meerschweinchens " in vivo " bisher noch unzureichend untersucht.

2. Literaturstudie

2.1. Platelet-Activating Factor

2.1.1. Geschichtlicher Überblick und Struktur

Anfang der 70er Jahre legen SIRIGANIAN und OSLER (1971) Beweise vor, daß sensibilisierte Kaninchenleukozyten bei Antigenkontakt einen unbekannten, löslichen Mediator freisetzen, der bei Thrombozyten dann zur Histaminausschüttung führt. Es gelingt BENVENISTE et al. (1972), eine Methode zu beschreiben, diese Substanz routinemäßig zu gewinnen. Man nennt sie " Platelet-Activating Factor " (oder PAF) und zeigt, daß sie von basophilen Granulozyten des Kaninchens in einem IgE-abhängigen Prozeß gebildet wird, wodurch es dann zur Thrombozytenaggregation im Blut kommt.

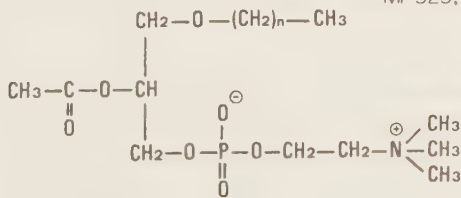
1977 werden die ersten Strukturmerkmale von PAF, es handelt sich um ein Phospholipid, veröffentlicht und PAF als Vertreter einer neuen Generation von Phospholipidmediatoren propagiert (BENVENISTE et al. , 1977).

Zwei Jahre später berichten drei verschiedene Gruppen von Wissenschaftlern (BENVENISTE et al., 1979; BLANK et al., 1979; DEMOPOULOS et al., 1979) von der erfolgreichen Synthese von PAF durch Veränderung eines natürlich vorkommenden Plasmalogens aus dem Rinderherz. GODFROID et al. (1980) gelingt schließlich die völlige Neusynthese dieses Phospholipids.

HANAHAN et al. (1980) zeigen, daß natürlich gewonnenes PAF vom Kaninchen in seiner Struktur mit dem synthetisch hergestellten Phospholipid übereinstimmt. Das natürlich gewonnene PAF stellt nach HANAHAN et al. ein Gemisch von Molekülen mit >90% C₁₅- und <10% C₁₇-Alkylresten dar.

PAF ist eine 1-O-Alkyl-2-O-azetyl-*sn*-glyzero-3-phosphocholin-Verbindung :

M_r 523, bzw 551



n = 15, 17 ...

In der Literatur wird PAF oft als PAF-acether bezeichnet, das synthetisch hergestellte Phospholipid ist auch unter dem Namen AGEPC bekannt.

PAF ist in seiner chemischen Struktur dem antihypertensiven, polaren, renomedullären Lipid (APRL), einer Mischung von 1-O-Alkyläther-Analoga von Phosphocholin, das von MUIRHEAD und STIRMAN (1958) aus der Niere isoliert wurde, identisch (BLANK et al., 1979; MUIRHEAD, 1980).

Die Synthese von PAF eröffnet den Weg zur Erforschung der Wirkungen von Phospholipiden in Abhängigkeit von ihrer Struktur. Verschiedene Analoga von PAF werden synthetisiert und geprüft auf ihre Fähigkeiten, Thrombozyten zu aggregieren (TENCE et al., 1981) im Vergleich zum nativen PAF. LEE und SNYDER (1985) kommen zu folgendem Schluß, die Wirkungen der PAF-Analoga betrachtend:

1. An der *sn*-1 Position ist eine O-Alkylbindung essentiell. Dabei sind Analoga mit 16 C-Atomen im Alkylrest wirksamer als solche mit 18 C-Atomen.
2. An der *sn*-2 Position ist ein Azetyl- oder Propionylrest notwendig. Die Aktivität des Phospholipids fällt mit ansteigender Kettenlänge.
3. An der *sn*-3 Position ist ein Phosphocholin erforderlich.
4. Das D-Stereoisomer ist inaktiv.

Dabei erweisen sich Analoga von PAF mit einer Methoxy- oder Azetamidgruppe an der *sn*-2 Position als wirksam gegenüber Tumorzellen (BERDEL et al., 1985).

2.1.2. Zellulärer Ursprung von PAF

2.1.2.1. Basophile Granulozyten

BENVENISTE et al. (1972) stellen in ihren ersten Untersuchungen fest, daß Antigen oder Anti-IgE-, nicht jedoch Anti-IgG-Serum, zur Ausschüttung von PAF in vitro von sensibilisierten "buffy coat"-Zellen des Kaninchens führt. Später können CAMUSSI et al. (1977), BETZ et al. (1980) und CLARK et al. (1980) die PAF-Freisetzung aus basophilen Granulozyten des Kaninchens in IgE-abhängigen und -unabhängigen Prozessen bestätigen.

Was die Basophilen des Menschen betrifft, gibt es widersprüchliche Ergebnisse: LEWIS et al. (1975) berichten von der PAF-Freisetzung aus basophilen Granulozyten von Leukämiepatienten durch Calciumionophore. Nach CAMUSSI et al. (1977, 1981) kommt es nach Stimulation von "buffy coat"-Zellen des Menschen mit Anaphylatoxin C_{5a}, kationischen Proteinen oder Anti-IgE zur Bildung von PAF. Dagegen existieren Veröffentlichungen von BETZ et al. (1980) und SANCHEZ CRESPO et al. (1980), wonach unter keinen Umständen bei Verwendung verschiedener Stimuli die Produktion von PAF aus basophilen Granulozyten des Menschen gemessen werden kann.

2.1.2.2. Makrophagen, Mastzellen und Monozyten

CAMUSSI et al. (1977) legen indirekte Beweise vor, daß PAF von Mastzellen herkomme. So führen mastzellendegranulierende Substanzen, wie zum Beispiel Compound 48/80, zur Freisetzung von PAF und Histamin aus gemischten Zellpopulationen vom Menschen und Kaninchen.

Jedoch kann in Untersuchungen bei Ratten und Mäusen unter Verwendung geeigneter Stimuli gezeigt werden, daß PAF nicht von den Mastzellen, sondern von den Makrophagen stammt. So setzen gereinigte Mastzellen Histamin, nicht PAF, nach Stimulation mit Compound 48/80 frei. In gemischten Makrophagen/Mastzellpopulationen hingegen wird auch PAF ausgeschüttet (MENCIA-HUERTA und BENVENISTE, 1979).

Später gelingt es MENCIA-HUERTA et al. (1983) doch nachzuweisen, daß auch Mastzellen, werden sie mit monoklonalem IgE sensibilisiert, nach Antigenkontakt PAF sezernieren. Die verwendeten Mastzellen stammen dabei vom Knochenmark von Mäusen.

Werden Makrophagen aus der Peritonealhöhle von Mäusen mit immunogenem Material, z. B. mit Bazillus Calmette-Guerin, vorbehandelt, so erhöht sich die freigesetzte PAF-Menge. Sie verringert sich, werden die Makrophagen mit Thioglykollat vorbehandelt (ROUBIN et al., 1982). ROUBIN et al. schließen daraus, daß Veränderungen in der Mikroumwelt der Zellen das PAF-Bildungsvermögen modifizieren können.

Nach Arbeiten von ARNOUX et al. (1980, 1981) und PREVOST et al. (1984) ist es möglich, PAF auch aus den Alveolarmakrophagen des Menschen, Affen, Kaninchens, Meerschweinchens und der Ratte zu gewinnen. Dabei werden u. a. Methoden wie pulmonale Lavage oder Untersuchung des Effluats einer isoliert perfundierten Lunge angewendet.

Die Alveolarmakrophagen gelten nach Meinung von BENVENISTE und VARGAFTIG (1983) als die einzige Quelle in der Lunge, aus der PAF freigesetzt werden kann.

Die Ausschüttung von PAF aus Monozyten des Menschen nach Inkubation mit verschiedenen Stimuli wird von CLARK et al. (1980), SANCHEZ CRESPO et al. (1980), CAMUSSI et al. (1981, 1983a) und ARNOUX et al. (1982) berichtet. Menschliche Lymphozyten ohne Monozyten scheiden weder PAF noch Lyso-PAF aus, gereinigte Monozyten geben den Mediator in hohen Mengen ab (BENVENISTE und VARGAFTIG, 1983).

Die PAF-Freisetzung aus Monozyten erweist sich als abhängig von einem niedrigen cAMP-Spiegel. Inhibitoren der Lipoxxygenase wirken positiv auf die PAF-Sekretion (CAMUSSI et al., 1983).

2.1.2.3. Neutrophile Granulozyten

Untersuchungen sowohl beim Kaninchen (LYNCH et al., 1979; CLARK et al., 1980) und Schwein (POLONSKY et al., 1980) als auch beim Menschen (BETZ und HENSON, 1980; CLARK et al., 1980; LOTNER et al., 1980; CAMUSSI et al., 1981) zeigen, daß PAF nach Gabe je nach Spezies unterschiedlicher Stimuli von neutrophilen Granulozyten abgegeben wird.

PAF stammt dabei nicht von den azurophilen Granula ab, und der Prozeß der Bildung und Freisetzung von PAF ist nicht mit einer neutrophilen Degranulation zu verwechseln (BETZ und HENSON, 1980). Es besteht eine Abhängigkeit von extrazellulärem Ca^{2+} , was sich in einer dosisabhängigen Hemmbarkeit durch Calciumantagonisten äußert (LYNCH et al., 1979; BETZ und HENSON, 1980).

2.1.2.4. Eosinophile Granulozyten

LEE et al. (1983) berichten von der Bildung und Sekretion von PAF in eosinophilen Granulozyten des Menschen. Die Zellen stammen von Patienten, die an Eosinophilie leiden.

2.1.2.5. Thrombozyten

Schon 1977 vermuten VARGAFTIG et al. PAF als Mediator für eine Aggregation der Thrombozyten, die unabhängig von den bis dahin bekannten Wegen über Stimulation mit Thromboxan A_2 und ADP verläuft. Dies bestätigt sich, als CHIGNARD et al. (1979, 1980) zeigen, daß gewaschene Kanincenthrombozyten in Dosisabhängigkeit PAF sezernieren, wenn sie mit plättchenaggregierenden Substanzen wie Calciumionophore, Thrombin oder Kollagen behandelt werden. Die PAF-Bildung ist weder durch Thromboxanhemmstoffe wie Aspirin oder Indomethazin noch durch das Kreatinphosphat/Kreatinphosphokinase-System als ADP Inhibitor allein oder in Kombination zu verhindern.

Auch menschliche Thrombozyten setzen den Mediator frei (ALAM et al., 1983).

2.1.2.6. Endothelzellen

Menschliche Endothelzellen in Primärkulturen bilden PAF nach Behandlung mit Ionophore oder auch mit Vasopressin (CAMUSSI et al., 1983). Darüberhinaus berichten MCINTYRE et al. (1985), daß auch die Applikation von Histamin, Bradykinin oder ATP die PAF-Synthese in Gang bringt. Gleichzeitig wird Prostacyclin gebildet. PAF bleibt dabei zellassoziiert ohne signifikante Freisetzung in das externe Medium.

ZIMMERMANN et al. (1985) stellen fest, daß Prostacyclin regulierend auf das Vermögen der Endothelzellen zur PAF-Synthese wirkt. Diese Synthesefähigkeit ist bedeutsam im Zusammenwirken der Endothelien mit Blutzellen wie den Thrombozyten und den neutrophilen Granulozyten unter physiologischen Bedingungen sowie bei Gefäßverletzungen.

2.1.2.7. Weitere Ursprungsorte

PAF wird im Speichel und Urin von erwachsenen Menschen sowie in der Amnionflüssigkeit beim menschlichen Fötus gefunden (COX et al., 1981; BILLAH und JOHNSTON, 1983; SANCHEZ CRESPO et al., 1983).

Perfundierte Rattennieren sezernieren PAF aus dem venösen Gefäßsystem in Anwesenheit von Blutzellen unter Calciumionophoregaben (PIROTZKY et al., 1980). BLANK et al. (1980) können zeigen, daß PAF in seiner Struktur mit dem " anti-hypertensiven, polaren, renomedullären Lipid ", das aus der Niere gewonnen wird und bereits von MUIRHEAD und STIRMAN (1958) erwähnt wird, fast identisch ist.

Auch gegen Ovalbumin sensibilisierte , isoliert perfundierte Meerschweinchenherzen setzen nach Zweitkontakt mit Ovalbumin PAF frei, das im Effluat gemessen werden kann (LEVI et al., 1984).

2.1.3. Biosynthese

Es können zwei verschiedene, durch mikrosomale Enzyme katalysierte Synthesewege unterschieden werden (RENOOIJ et al., 1980; SNYDER et al. , 1986) :

1. Der " Acetyltransferase-Pathway " über 1-Alkyl-2-lyso-*sn*-glyzero-3-phosphocholin verlaufend
2. Der " De Novo-Pathway " über 1-Alkyl-2-azetyl-*sn*-glyzerol verlaufend

2.1.3.1. Der " Acetyltransferase-Pathway "

Eine Schlüsselrolle kommt der unmittelbaren nicht-azetylierten Vorstufe von PAF, dem 1-Alkyl-2-lyso-*sn*-glyzero-3-phosphocholin oder Lyso-PAF, zu. POLONSKY et al. (1980) können die gleichzeitige Bildung von PAF und Lyso-PAF aus Schweineleukozyten nachweisen. Dabei wirkt Lyso-PAF nicht plättchenaktivierend. Lyso-PAF entsteht aus dem Zellpool der membranständigen Alkylazylglyzerophosphocholine über eine durch Phospholipase A₂ katalysierte Reaktion (MENCIA-HUERTA et al., 1981; ALBERT und SNYDER, 1982; SNYDER et al., 1986).

Im zweiten und entscheidenden Schritt überträgt dann eine mikrosomale Azetyltransferase den Azetylrest von Azetyl-CoA auf Lyso-PAF und PAF entsteht (WYKLE et al., 1980; MENCIA-HUERTA et al., 1981; NINIO et al., 1982; SNYDER et al., 1986). Die Azetyltransferase hat dabei regulatorische Funktion für die PAF-Bildung. Die höchsten Aktivitäten dieses Enzyms werden in Milz, Lunge, Lymphknoten und Thymus von Ratten gemessen (WYKLE et al., 1980). Umgekehrt kann auch aus PAF selbst Lyso-PAF entstehen, das beteiligte Enzym ist eine Azetylhydrolase. Dies weist auf einen Aktivierungs-Inaktivierungs-Zyklus für PAF (siehe unten, sowie Abbildung 2) hin.

2.1.3.2. Der " De Novo-Pathway "

Hier hat 1-Alkyl-2-azetyl-*sn*-glyzerol als unmittelbare Vorstufe von PAF die Schlüsselposition (SNYDER et al., 1986) inne. Es wird zunächst 1-Alkyl-2-lyso-*sn*-glyzero-3-phosphat über eine mikrosomale Azetyltransferase unter Mitwirkung von Azetyl-CoA azetyliert. Das 1-Alkyl-2-lyso-*sn*-glyzero-3-phosphat wird dabei aus Alkyldihydroxyazetonphosphat nach Reduktion der Ketogruppe durch eine NADPH-abhängige Oxidoreduktase gebildet.

Dann kommt es, von einer Phosphohydrolase katalysiert, zur Hydrolyse der Phosphatgruppe und 1-Alkyl-2-azetyl-*sn*-glyzerol entsteht.

Der entscheidende Schritt in der PAF-Bildung wird schließlich von einer Cholinphosphotransferase katalysiert (RENOOIJ und SNYDER, 1981). Dieses Enzym ist nicht durch Entzündungsstimuli beeinflussbar, was umgekehrt jedoch für das entscheidende Enzym im ersten Syntheseweg, die Azetyltransferase, gilt.

Auch liegt in allen untersuchten Geweben die Aktivität der Cholinphosphotransferase höher als die obiger Azetyltransferase.

SNYDER et al. (1986) folgern daraus, daß der " De Novo-Pathway " den Biosyntheseweg repräsentiert, der für eine normale Zellfunktion zur Bereitstellung von endogenem PAF notwendig ist.

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht zur PAF-Biosynthese.

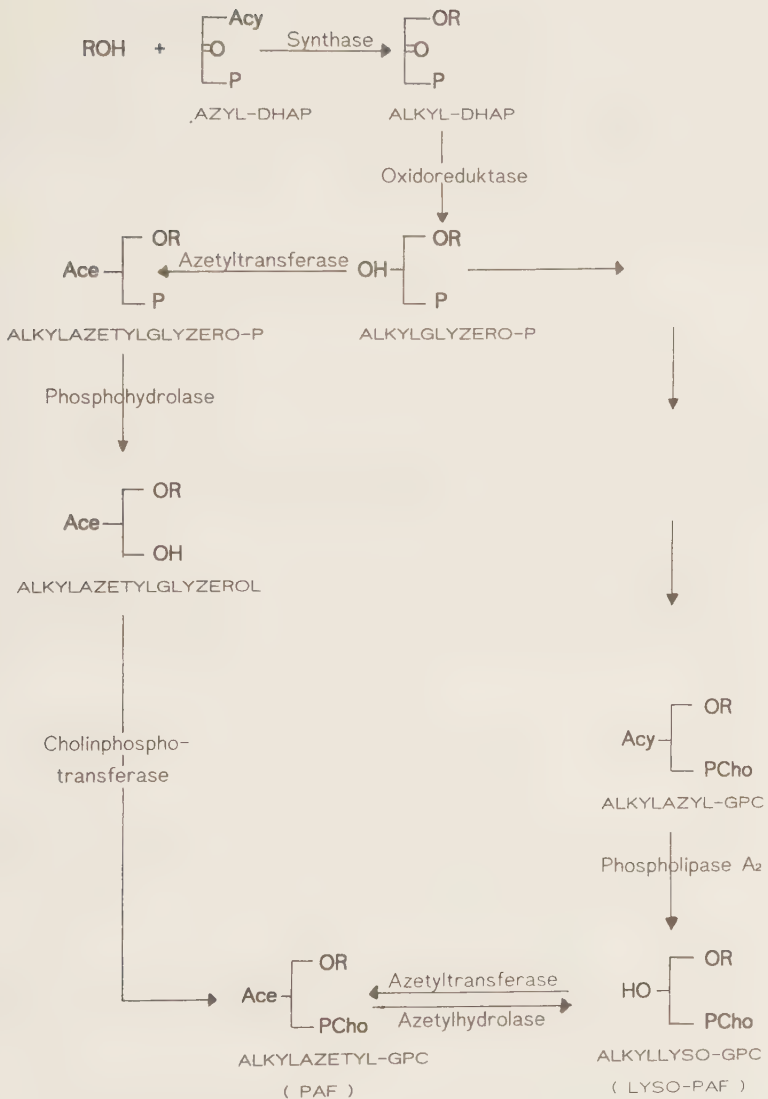


Abbildung 1 : Biosynthese von PAF (modifiziert nach SNYDER et al., 1986).

2.1.3.3. Metabolismus

Untersuchungen zum in vivo Metabolismus von PAF bei Ratten (BLANK et al., 1981) zeigen, daß PAF nach intravenöser Injektion schnell aus dem Gefäßsystem entfernt und von vielen Geweben aufgenommen wird.

Die höchsten Aufnahmezeiten findet man in Lunge, Leber, Milz und Niere. PAF wird dann schnell übergeführt in 1-Alkyl-2-lyso-*sn*-3-glyzero-phosphocholin, also Lyso-PAF, mittels einer Azetylhydrolase und realkyliert zu 1-Alkyl-2-azyl-*sn*-3-glyzero-phosphocholin, ein langkettiges Phospholipid und Bestandteil der inneren Membranschicht der Zelle.

2.1.3.4. Beziehungen der Arachidonsäure zum PAF-Metabolismus

Nach LEE und SNYDER (1985) sowie SNYDER (1986) kann PAF als Bestandteil eines Zyklus angesehen werden, im Verlauf dessen es aktiviert und gebildet, aber auch inaktiviert wird. In Abbildung 2 wird dieser Zyklus dargestellt. Wie daraus hervorgeht, können PAF und Arachidonsäure gleichzeitig aus einer gemeinsamen Vorstufe, den 1-Alkyl-2-azyl-*sn*-3-glyzero-phosphocholinen, entstehen, wenn die Zellen entsprechend stimuliert werden (CHILTON et al., 1983; ALBERT und SNYDER, 1984). Jedoch ist die Arachidonsäurefreisetzung nicht selektiv, da auch andere Fettsäuren gebildet werden aus dem Pool der Alkylazylglyzerophosphocholine. Im Gegenteil, wenn PAF über Lyso-PAF inaktiviert wird, benötigt man Arachidonsäure, um Lyso-PAF via einer CoA-unabhängigen Arachidonyltransazylase in Azyl-PAF überzuführen.

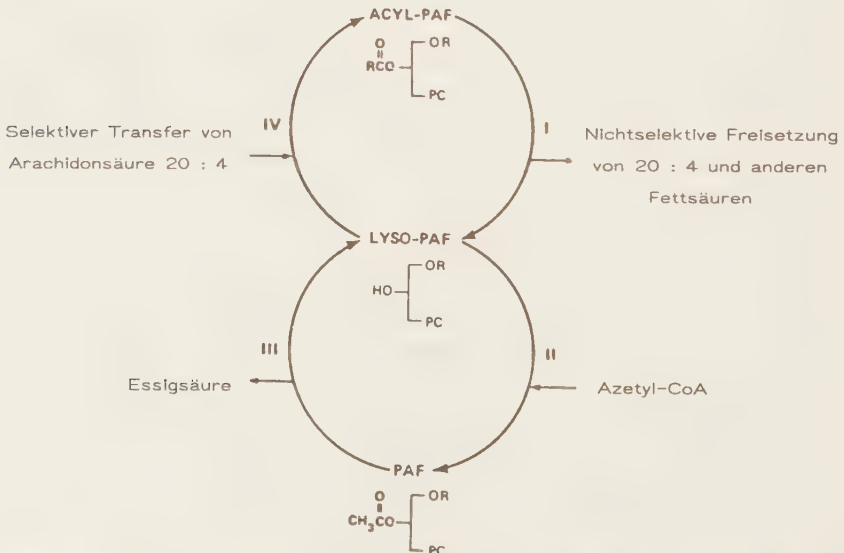


Abbildung 2 : PAF-Aktivierungs-Inaktivierungszyklus. Die beteiligten Enzyme in den verschiedenen Reaktionsschritten sind: I. Phospholipase A₂, II. Azetyltransferase, III. Azetylhydrolase, IV. Arachidonyltransazylase (mod. nach SNYDER et al., 1986)

Die entstehende Arachidonsäure selbst wird metabolisiert durch die Aktivitäten der Cyclooxygenase und der Lipoxygenasen, und geht in die sogenannte Arachidonsäurekaskade (Abb. 3) ein (FORTH et al., 1987). Über den Cyclooxygenase-Weg entstehen die Prostaglandine einschließlich des Prostacyclin und das Thromboxan, während die Lipoxygenasen für die Entstehung der offenkettigen Hydroperoxy- und Hydroxysäuren und insbesondere der Leukotriene verantwortlich sind. Die SRS-A ("slow reacting substance of anaphylaxis") hat sich als ein Gemisch von Leukotrienen erwiesen.

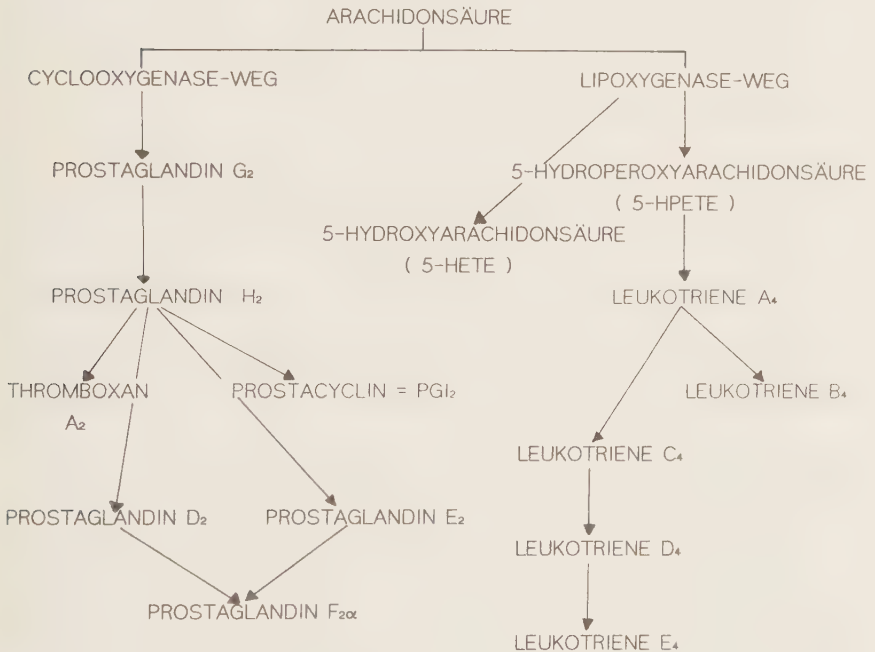


Abbildung 3 : Arachidonsäurekaskade (modifiziert nach FORTH et al., 1987)

2.1.4. Biologische Wirkungen von PAF an einzelnen Zellen

2.1.4.1. Wirkungen an neutrophilen Granulozyten

Sowohl polymorphkernige neutrophile Granulozyten des Kaninchens (O'FLAHERTY et al., 1981) als auch die des Menschen (O'FLAHERTY et al., 1981; SHAW et al., 1981; JOUVIN-MARCHE et al., 1982; INGRAHAM et al., 1982; SMITH et al., 1983) setzen den Inhalt ihrer azurophilen Granula und lysosomalen Granula nach Stimulation mit PAF in Konzentrationen zwischen 10^{-10} und 10^{-5} M frei. Die PAF-Konzentrationen, die nötig sind für eine Antwort der Kanincherzellen, liegen ungefähr 10mal niedriger als für menschliche Zellen (O'FLAHERTY et al., 1981).

Intrazelluläres Ca^{2+} wirkt limitierend bei der Degranulation menschlicher Granulozyten, während bei Kaninchenzellen unbedingt extrazelluläres Ca^{2+} erforderlich ist (O'FLAHERTY et al., 1981a).

PAF aggregiert die Granulozyten des Menschen, des Kaninchens und der Ratte (CAMUSSI et al., 1981a; FORD-HUTCHINSON, 1981; O'FLAHERTY et al., 1981; SHAW et al., 1981; INGRAHAM et al., 1982) in einem Prozess, der unabhängig von Arachidonsäure- und ADP-vermittelter Aggregation ist.

Hingegen vermuten LIN et al. (1982) sowie GORMAN et al. (1983) Leukotriene B_4 , das nach PAF auch freigesetzt wird, als möglichen Mediator der Aggregation. FORD-HUTCHINSON (1981) nimmt zwei verschiedene Rezeptorstellen für PAF und Leukotriene B_4 an.

Sowohl PAF als auch Lyso-PAF führen zur Migration von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (GOETZL et al., 1980; SHAW et al., 1981).

Die Migration ist primär chemotaktischer Natur (SHAW et al., 1981). Es zeigt sich eine Abnahme der Reaktion bei PAF-Konzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-5} M. Diese kann durch eine schnelle Desensibilisierung, auftretend bei hohen PAF-Konzentrationen, erklärt werden.

PAF verursacht erhöhten O_2 -Verbrauch und Superoxidproduktion bei menschlichen Neutrophilen, letztere ist jedoch unabhängig von der PAF-Dosis und nur in Cytochalasin-vorbehandelten Zellen zu finden (SHAW et al., 1981; INGRAHAM et al., 1982; JOUVIN-MARCHE et al., 1982).

PAF erhöht das Haftungsvermögen von polymorphkernigen Neutrophilen an Endothelzellen und anderen Oberflächen (INGRAHAM et al., 1982; VALONE und GOETZL, 1983). Es scheint, daß PAF eine permanente Veränderung der Granulozyten in der Adhäsionsfähigkeit an anderen Oberflächen bewirkt, vermutlich ist auch Thromboxan A_2 mitbeteiligt (VALONE und GOETZL, 1983).

VALONE und GOETZL (1983a) weisen die Existenz von spezifischen Bindungsstellen für PAF bei menschlichen Leukozyten nach.

Werden polymorphkernige neutrophile Granulozyten des Menschen und des Kaninchens mit Cytochalasin B vorbehandelt, so führt PAF zur Freisetzung und Metabolisierung von Arachidonsäureabkömmlingen in Abhängigkeit von der Dosis aus zellständigen Phospholipiden. Es entstehen hauptsächlich Mono- und Dihydroxy-Eikosatetraensäuren (CHILTON et al., 1982).

Zugleich mit dem Beginn der durch PAF verursachten Aggregation der Granulozyten kann ein erhöhter cAMP-Spiegel beobachtet werden, LTB₄ wirkt ebenfalls erhöhend. Der cAMP-Spiegel ist möglicherweise Teil eines Feedbackmechanismus, durch den PAF und LTB₄ ihre eigenen Aktivitäten begrenzen können (GORMAN et al., 1983; HOPKINS et al., 1983).

2.1.4.2. Wirkungen an Thrombozyten

Da PAF von aggregierenden Thrombozyten des Kaninchens und des Menschen freigesetzt wird, vermuten CHIGNARD et al. (1979, 1980), daß PAF der Mediator eines ADP- und Thromboxane A₂-unabhängigen, neuen dritten Wegs der Plättchenaggregation ist.

Tatsächlich induziert PAF Formveränderungen und Aggregation bei den Thrombozyten vom Menschen, Pferd, Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen, jedoch nicht bei den Thrombozyten von Maus, Ratte und Primaten (außer Mensch) (NAMM et al., 1982; CARGILL et al., 1983; LAPETINA und SIEGEL, 1983).

Die Thrombozyten sind je nach Spezies unterschiedlich empfindlich. Am größten ist die Sensibilität bei den Plättchen des Meerschweinchens, dann folgen die des Kaninchens und die des Menschen (CARGILL et al., 1983).

Die Aggregation der Thrombozyten wird von Freisetzungsmechanismen begleitet: Es werden unter anderem Serotonin und ADP ausgeschüttet, diese Reaktion ist jedoch nicht notwendig für die Plättchenaggregation (CAZENAVE et al., 1979; NAMM et al., 1982; CARGILL et al., 1983). Inhibitoren der Cyclooxygenase wie nichtsteroidale Antiphlogistika hemmen weder Plättchenaggregation noch die Freisetzungsreaktionen. Aggregation, ADP- und Serotonin-Freisetzung sind beim Meerschweinchen und Kaninchen abhängig vom Ca²⁺-Spiegel, wogegen beim Menschen eine relative Unabhängigkeit von Ca²⁺ über einem bestimmten Schwellenwert besteht (LYONS und SHAW, 1980; CARGILL et al., 1983), im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Granulozyten.

Erhöhte cAMP-Spiegel, z. B. durch Prostacyclin PGI_2 erreicht, hemmen die Aggregation und Serotoninfreisetzung (CAZENAVE et al., 1979; BUSSULINO und CAMUSSI, 1980).

PAF selbst verhindert die Anhäufung von cAMP in den Plättchen, teilweise zumindest durch Hemmung der Adenylatzyklase (HASLAM und VANDERWEL, 1982).

Die Aggregation und gleichzeitige Sekretion von Serotonin gilt auch für menschliche Thrombozyten (MCMANUS et al., 1981; MILLER et al., 1982; KLOPROGGE et al., 1983):

Niedrige PAF-Konzentrationen (< 10 nM) induzieren eine monophasisch reversible Aggregation ohne jegliche Freisetzungsreaktion, die sogenannte primäre Aggregation. Bei höheren Konzentrationen ($20 - 100$ nM) folgt auf eine erste Welle der Aggregation ein zweiter Schub, worauf es zur Freisetzung des Inhalts der Plättchengranula kommt. Dabei werden Serotonin, Plättchenfaktor 4, β -Thromboglobulin und N-Azetyl- β -D-glukosaminidase freigesetzt (MCMANUS et al., 1981; KLOPROGGE et al., 1983).

MILLER et al. (1982) zeigen, daß die zweite Welle der Aggregation nicht ohne Vorhandensein von Thromboxan A_2 abläuft. Auch nach KLOPROGGE et al. (1983 a) ist die zweite Phase der Aggregation abhängig ist von der Bildung von Prostaglandin-Endoperoxiden und Thromboxan A_2 . Sie wird durch ADP-Freisetzung erleichtert, was gegen einen 3. Weg der Thrombozytenaggregation mit PAF als Mediator spricht.

Versuche mit radioaktiv-markierter Arachidonsäure zeigen, daß Thrombozyten vom Kaninchen und Pferd durch PAF zur Bildung von Phosphatsäure, Freisetzung von Arachidonsäure selbst und ihrer Metaboliten wie Thromboxanen angeregt werden (SHAW et al., 1981a; LAPETINA et al., 1982).

PAF führt bei Kaninchen-Thrombozyten zu einer erhöhten Aufnahme von Ca^{2+} . Möglicherweise sind aber Metaboliten der Arachidonsäure wie die Leukotriene die dafür verantwortlichen Mediatoren (LEE und MALONE, 1981, 1983).

Plättchenreiches Plasma vom Meerschweinchen, Menschen und Kaninchen sowie gewaschene Plättchen vom Kaninchen zeigen das Phänomen der Desensibilisierung nach der ersten PAF-Applikation (HENSON, 1977; CARGILL et al., 1983; LELAU-KERAULY und BENVENISTE, 1981), d. h. bei Zweitkontakt fällt die Zellantwort geringer aus oder sie fehlt überhaupt. Der Desensibilisierungsprozeß ist dosis- und zeitabhängig.

Aus diesen Ergebnissen folgern LELAU-KERAULY und BENVENISTE (1981), daß ein Rezeptor am Plättchen vorhanden sein muß. Die Existenz spezifischer Bindungsorte werden schließlich auch von VALONE et al. (1982) und INARREA et al. (1984) für menschliche Thrombozyten, von INARREA et al. (1984) für die des Kaninchens bestätigt. Bei Ratten-Thrombozyten gelingt es INARREA et al. nicht, spezifische Bindungsstellen zu finden. Allgemein gilt, die Zahl und Affinität der Bindungsstellen korreliert mit der Speziespezifität der PAF-Wirkungen.

2.1.4.3. Wirkungen an eosinophilen Granulozyten

Nach BRUYNZEEL et al. (1986) kommt es nach PAF-Konzentrationen von $10 \mu\text{M}$ zur Bildung von Leukotrienen wie LTC_4 . Außerdem verursacht PAF eine luminolabhängige Chemilumineszenzantwort bei den Eosinophilen.

2.1.5. Wirkungen von PAF bei den verschiedenen Spezies an isolierten Organpräparaten und " in vivo "

2.1.5.1. Meerschweinchen

FINDLEY et al. (1981), STIMLER et al. (1981) und TOKUMARA et al. (1983) beobachten, daß PAF zu einer dosisabhängigen Kontraktion der glatten Muskulatur des Ileums führt. Bei niedrigen Konzentrationen zwischen 10^{-9} und 10^{-10}M ist die Kontraktion langanhaltend, dagegen bewirkt PAF in höheren Konzentrationen (10^{-6} - 10^{-5}M) eine rasch ablaufende Kontraktion gefolgt von Relaxation (TOKUMARA et al., 1983). Die Kontraktionen bleiben unbeeinflusst von Muskarin-, Histamin- H_1 - und SRS-A-Antagonisten. Darüberhinaus kommt es nach der ersten PAF-Gabe zu einer Desensibilisierung bezüglich einer zweiten Dosis (FINDLEY et al., 1981; STIMLER et al., 1981).

Auch an der glatten Muskulatur der Lunge verursacht PAF Kontraktionen, direkt auf die kontraktile Elemente wirkend, ebenfalls mit Entwicklung einer selektiven Tachyphylaxie. Die ED_{50} liegt bei 10^{-9} M (STIMLER et al., 1981; STIMLER und O'FLAHERTY, 1983; DETSOULI et al., 1985).

Zugabe von PAF zu Tracheastreifen im Gewebebad bewirkt einen dosisabhängigen Verlust der aktiven Gewebespannung (PRANCAN et al., 1982). Die ED_{50} für diesen Effekt liegt bei 75ng/ml PAF (ca. $1.4 \cdot 10^{-10} \text{ M}$).

Was die Effekte von PAF auf den Herzmuskel angeht, berichten CAMUSSI et al. (1984) von einer biphasischen Wirkung bezüglich der Kontraktionskraft bei isolierten Papillarmuskeln: einem vorübergehenden, positiv inotropen Effekt, verursacht durch eine Verlängerung des Aktionspotentials, folgt ein deutlicher, negativ inotroper Effekt. TAMARGO et al. (1985) bestätigen diese Ergebnisse.

Am isoliert perfundierten Meerschweinchenherz produziert PAF in Abhängigkeit von der Dosis einen Abfall im linksventrikulären Druck, Abfall in der Kontraktilität und im Koronarfluß sowie eine gestörte atrioventrikuläre Überleitung (BURKE et al., 1982; BENVENISTE et al., 1983; LEVI et al., 1984; SAEKI et al., 1985; FELIX et al., unveröffentlicht).

Die Freisetzung von PAF aus sensibilisierten Meerschweinchenherzen während der Anaphylaxie werden von LEVI et al. (1984) gemessen.

Die ersten Ganztierversuche am Meerschweinchen werden von VARGAFTIG et al. (1979, 1980) durchgeführt. 5 000 - 20 000 U/kg halbgereinigtes PAF, intravenös appliziert, induzieren Bronchokonstriktion, Hypotension und Thrombozytopenie. Die Bronchokonstriktion erweist sich als plättchenabhängig, die Hypotension ist jedoch plättchenunabhängig und unabhängig von Produkten des Cyclooxygenase-Wegs.

Sulphinpyrazon, ein bekannter Cyclooxygenase-Antagonist, als auch Vorbehandlung mit Mepyrmin, Methysergid und Aspirin verhindern die Bronchokonstriktion, ohne jedoch die Thrombozytopenie zu beeinflussen (CHIGNARD et al., 1982; LEFORT et al., 1982). Auch BONNET et al. (1983) zeigen, daß bei der durch PAF in Dosen von 0.5 µg/kg KG (ca. $0.9 \cdot 10^{-9}$ M/kg KG) verursachten Bronchokonstriktion neben Metaboliten des Cyclooxygenase-Wegs auch die des Lipoxygenase-Wegs beteiligt sind, da sich durch verschiedene Antagonisten die Bronchokonstriktion verhindern läßt.

Auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen von LELLOUCH-TUBIANA (1985) nach i. v. PAF-Injektionen von 100 ng/kg KG (ca. $0.19 \cdot 10^{-9}$ M/kg KG) werden die Bildung und Ablagerung von Plättchenaggregaten begleitet von der massiven Einwanderung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und eosinophilen Granulozyten in den Pulmonalgefäßen der Lunge sichtbar.

BOURGAIS et al. (1985) bezeichnen PAF als einen wichtigen Mediator der arteriellen Thrombose. In ihren Untersuchungen an Mesenterialarterien des Meerschweinchens beobachten sie nach PAF in Dosen von 10^{-7} M innerhalb von 4 - 6 min die Entwicklung eines lokalen Thrombus, wobei die Endothelien im weiteren Verlauf mit endogener PAF-Bildung reagieren, was das thrombotische Ereignis noch verschlimmert.

Intravenöse Infusionen von PAF lösen in Dosen höher als $0.81 \mu\text{g/kg KG}$ (ca. $1.5 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) eine fatale anaphylaktoide Reaktion aus (DEMOPOULOS et al., 1981).

FEUERSTEIN et al. (1985), die Experimente an wachen Meerschweinchen durchführen, berichten, daß PAF-Injektionen in Konzentrationen von $0.3 - 5 \cdot 10^{-9} \text{ M/600 g Tier}$ zu konzentrationsabhängigem Blutdruckabfall führen.

Daneben verursachen intravenöse Gaben des Mediators zwischen 10 und 170 ng/kg KG (ca. $1.9 \cdot 10^{-11} - 0.32 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) eine Erhöhung des Hämatokrits (HANDLEY et al., 1984).

Intradermale PAF-Injektionen erhöhen deutlich die Gefäßpermeabilität (MORLEY et al., 1983). PAF kann aber auch sehr stark gefäßkontrahierend wirken, wie Untersuchungen von HUMPHREY et al. (1982) deutlich machen. Es ist dabei $100 - 1\,000 \times$ wirksamer als Histamin.

BRAQUET et al. (1985) und VILAIN et al. (1986) gelingt es, indirekt unter Verwendung eines PAF-Antagonisten zu beweisen, daß PAF für die während einer systemischen Anaphylaxie auftretende Bronchokonstriktion mitverantwortlich ist. Auch DARIUS et al. (1986) zeigen indirekt, daß PAF wesentlichen Anteil hat an der histamin- und leukotrieneunabhängigen Komponente der Anaphylaxie. Die Untersuchungen werden an Meerschweinchen, die gegen Ovalbumin sensibilisiert sind, durchgeführt. Als Hauptmerkmale der Anaphylaxie stellen DARIUS et al. Bronchokonstriktion und Kreislaufversagen fest.

Nach ADNOT et al. (1986) ist PAF außerdem am Endotoxinschock des Meerschweinchens beteiligt.

2.1.5.2. Maus

Bei Mäusen beobachtet man nach PAF-Injektionen eine dosisabhängige anaphylaktische Reaktion gekoppelt mit einem Abfall der Thrombozytenzahl (LANARA et al., 1982; YOUNG et al., 1985).

Dabei wird für weibliche Albinomäuse die LD_{50} und die tödliche Dosis zwischen $2.8 - 5.3 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/g}$ bzw. $7 - 12 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/g KG}$ angegeben. Die Empfindlichkeit gegenüber PAF ist je nach Rasse unterschiedlich.

Inhibitoren der Lipoxygenase haben einen Schutzeffekt (YOUNG et al., 1985).

2.1.5.3. Ratte

Bolusinjektionen von PAF in die Pulmonalarterie von Rattenlungen, die mit einem zell- und albuminfreien Medium perfundiert werden, verursachen eine plättchenunabhängige Vasokonstriktion und Ödembildung. Dabei werden nach der Stimulation mit PAF im Lungeneffluat Leukotriene D_4 und C_4 entdeckt (VOELKEL et al., 1982, 1983).

Bei spontanschlagenden rechten und elektrisch angetriebenen linken Vorhofpräparaten des Herzen führt PAF in Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M einen signifikanten, positiv chronotropen und positiv inotropen Effekt herbei (CERVONI et al., 1983). Dagegen wirkt PAF nach Untersuchungen von PIPER und STEWART (1986) bei isoliert perfundierten Herzen dosisabhängig ($0.04 - 4.5 \cdot 10^{-9}$ M) koronarkonstriktorisch und es kommt zu einer Abnahme der Kontraktionskraft. PIPER und STEWART machen die Entstehung von LTC_4 für die koronare Konstriktion sowie ebenfalls gebildete Cyclooxygenaseprodukte für den Abfall in der Kontraktionskraft verantwortlich.

Intravenöse PAF-Gaben führen bei Ratten zu dosisabhängigem Blutdruckabfall. MASUGI et al. (1982), LAI et al. (1983) sowie KAMITANI et al. (1984) zeigen dies bei normotensiven Ratten in Narkose oder unter Bewußtsein, bei renal hypertensiven und bei spontan hypertensiven Tieren sowie bei " pithed " Ratten. Die Hypotension resultiert nicht aus einer Aggregation der Thrombozyten oder einer Bronchokonstriktion, vermutlich ist sie Folge einer endothelabhängigen Vasodilatation.

Cholinerge, histaminerge, β -adrenerge und höchstwahrscheinlich α -adrenerge Rezeptorinteraktionen spielen keine Rolle dabei (SYBERTZ et al., 1982; LAI et al., 1983). Bei wachen, spontan hypertensiven und normotensiven Ratten beschreiben HUBBARD et al. (1985) den Blutdruckabfall als Folge einer signifikanten Reduktion des peripheren Gefäßwiderstands und des Cardiac Index.

Die gefundenen hypotensiven Eigenschaften von PAF bestätigen die lange bekannten Ergebnisse der Untersuchung des " antihypertensiven, polaren, renomedullären Lipids " (APRIL) aus der Rattenniere (PREWITT et al., 1979; MUIRHEAD, 1980; SMITH et al., 1981), das in seiner Struktur PAF sehr ähnlich ist (BLANK et al., 1980).

Indirekt unter Verwendung von PAF-Antagonisten beweisen DOEBBER et al. (1985) sowie TERASHITA et al. (1985) die Beteiligung von PAF am Endotoxinschock der Ratte. Daneben gelingt es SANCHEZ CRESPO et al. (1986), wieder mit Hilfe eines PAF-Antagonisten, die Entstehung einer systemischen Hypotension, die nach der Applikation von löslichen IgG-Aggregaten bei Ratten zu beobachten ist, zu verhindern.

2.1.5.4. Kaninchen

Wie Experimente an der isolierten Kaninchenlunge deutlich machen, kommt es nach PAF zur pulmonalen Hypertension und Ödembildung, jedoch nur in Gegenwart von Thrombozyten des Menschen (HEFFNER et al., 1983). Dabei spielt vermutlich Thromboxan A_2 , dessen Bildung in den Thrombozyten durch PAF induziert wird, eine entscheidende Rolle.

Die intravenöse Applikation von PAF ($0.6 \mu\text{g/kg KG}$, ca. $1.1 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) verursacht zirkulatorische und respiratorische Veränderungen, die von den Veränderungen während einer IgE-vermittelten systemischen Anaphylaxie nicht zu unterscheiden sind (HALONEN et al., 1980, 1981).

Es ist nicht weiter verwunderlich, denn PINCKARD et al. (1979) hatten schon den Beweis erbracht, daß bei der IgE-vermittelten Anaphylaxie des Kaninchens PAF auch in vivo freigesetzt wird.

LEFER et al. (1984) geben an, daß PAF in einer Dosis von $15 \mu\text{g/kg KG}$ (ca. $28 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) i. v. beim Kaninchen einheitlich tödlich wirkt, und die Tiere im Mittel nach $4.5 \pm 0.4 \text{ min}$ sterben. Es wird während des Versuchs ein beträchtlicher Anstieg des Thromboxan B_2 -Spiegels gemessen.

MCMANUS et al. (1980) berichten dagegen, daß PAF-Infusionen in Konzentrationen $> 1.5 \mu\text{g/kg KG}$ (ca. $2.8 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) innerhalb von 2 min tödlich wirken.

Nach MONTRUCCHIO et al. (1986) verursacht PAF in Konzentrationen von $0.8 \mu\text{g/kg KG}$ (ca. $1.5 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) bedeutsame EKG-Veränderungen wie ST-Segment-Depression und Überleitungsstörungen zusammen mit einer ausgeprägten Reduktion des linksventrikulären systolischen Drucks, des mittleren arteriellen Drucks und des Herzminutenvolumens.

Außerdem kommt es nach PAF i.v. dosisabhängig zur intravasalen Aggregation der Thrombozyten, Thrombozytopenie, Neutropenie, Freisetzung von Plättchenfaktor 4 und Thromboxan B_2 .

Daneben werden Abfall in der Atemfrequenz, Anstieg des pulmonalen Widerstands, Abfall der dynamischen Lungencompliance, Anstieg des rechtsventrikulären Drucks, Bradykardie und wie bei MONTRUCCHIO et al. systemische Hypotension beobachtet (HALONEN et al., 1980, 1981; MCMANUS et al., 1980).

Nach Meinung von HALONEN et al. (1981) sind die lungenmechanischen Veränderungen plättchenabhängig, wogegen die zirkulatorischen Veränderungen weitgehend unabhängig von den zirkulierenden Thrombozyten sind.

Prostacyclininfusionen ($10 \text{ ng} - 50 \text{ ng/kg/min}$) können dosisabhängig die durch PAF ($1 - 3 \mu\text{g/kg KG}$, ca. $1.9 \cdot 10^{-9} - 5.6 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) induzierte Thrombozytopenie und Neutropenie verhindern (CAMUSSI et al., 1983c).

LEWIS et al. (1983) berichten von Ultrastrukturveränderungen in den Lungengefäßen nach PAF-Applikation.

Einzelne Dosen von PAF zwischen 0.15 und 10 $\mu\text{g/kg KG}$ (ca. $0.28 \cdot 10^{-9}$ – $19 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) führen zu umfangreicher Vakuolisierung in den Endothelzellen der Lungenkapillaren, bei Dosen größer als 3 $\mu\text{g/kg KG}$ ($5.6 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) entsteht eine deutliche Lungenkontraktion.

Auch intratracheale Gaben von PAF bewirken dosisabhängig eine akute entzündliche Reaktion in der Lunge mit Anreicherung von Makrophagen im Alveolarraum, nekrotischen Veränderungen im Alveolarepithel, Akkumulation von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten in den Alveolarkapillaren sowie degenerativen Veränderungen an den Endothelien (CAMUSSI et al., 1983b).

2.1.5.5. Hund

BESSIN et al. (1983) beschreiben bei Hunden, daß intravenöse PAF-Injektionen in der Konzentration von $36 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$ einen akuten Kreislaufkollaps induzieren, wobei der Koronarflow reduziert ist, der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindert ist und erhöhte O_2 -Extraktion und metabolische Azidose auftreten. Bei 2 von 7 Tieren tritt der Tod ein. Bei Dosen von $9 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$ hingegen verursacht PAF nur vorübergehende Hypertension in der Vena porta und der Pulmonalarterie, sonst systemischen Blutdruckabfall, Abfall des Herzminutenvolumens, geringfügige Herzfrequenzverlangsamung. Im EKG wird eine ST-Senkung sichtbar. Daneben fällt das Plasmavolumen fast um 50 %, der Hämatokrit steigt an und erhöhte Thromboxan B_2 - und Prostaglandin $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Spiegel werden gemessen.

Geringere PAF-Dosen (0.1 $\mu\text{g/kg KG/min}$, ca. $0.10 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG/min}$) über längere Zeit führen ebenfalls zu arterieller Hypotension, vermindertem Herzzeitvolumen und Kontraktilitätsabfall des linken Herzens. Auch wird die Nierenfunktion negativ beeinflusst (VEMULAPALLI et al., 1984).

KENZORA et al. (1984) sowie OTSUKA et al. (1985) berichten von einem komplexen, durch PAF induzierten Hypotensionsmechanismus unter Beteiligung von Leukotrienen, bei dem sowohl der Gefäßtonus in Richtung Vasodilatation beeinflusst wird, als auch eine negativ inotrope Wirkung auf das Myokard eintritt.

Intrakoronare Injektionen von PAF (0.032 – 3.2 $\mu\text{g/kg KG}$, ca. $5.9 \cdot 10^{-11}$ – $5.9 \cdot 10^{-9} \text{ M/kg KG}$) reduzieren den Blutdruck, die myokardiale Kontraktilitätskraft und den koronaren Blutfluß dosisabhängig (SYBERTZ et al., 1985).

Die durch PAF verursachten Veränderungen erweisen sich als unabhängig von Reflexmechanismen und sind auch nicht Folgen einer primären Flowreduktion.

2.1.5.6. Schwein

FEUERSTEIN et al. (1984) untersuchen die kardiovaskulären Wirkungen von PAF auf das anästhesierte Hausschwein. Bolusinjektionen (0.1 ml) in Dosen von $0.03 - 10 \cdot 10^{-9}$ M PAF in die linke Koronararterie führen zu einer biphasischen Veränderung des Koronarflusses. Einem dosisabhängigen Anstieg folgt ein Abfall bis zu 92 %. Während anfangs keine Blutdruckveränderungen registriert werden, ist später bei Dosen $> 1 \cdot 10^{-9}$ M der systemische Blutdruckabfall deutlich ausgeprägt.

In einer weitergehenden Studie von EZRA et al. (1985) wird die signifikante Freisetzung von Thromboxan B_2 und 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ ins arterielle oder koronarvenöse Blut während der Phase der maximalen Reduktion des Koronarflusses berichtet. GOLDSTEIN et al. (1986) veröffentlichen darüberhinaus, daß die durch PAF induzierte Hypotension Folge einer stark konstriktorischen Wirkung auf die pulmonalen Widerstandsgefäße ist, woraus sich eine Beeinträchtigung der Funktion des rechten Ventrikels ergibt, die dann zu einer Erniedrigung des Herzminutenvolumens führt. Eine Dysfunktion des linken Ventrikels, Dilatation der Arteriolen oder der Venen spielen nach Ansicht von GOLDSTEIN et al. keine Rolle.

2.1.5.7. Affe

Beim Pavian kommt es nach intratrachealer Anwendung von PAF (60 μ g/kg KG , ca. $11.1 \cdot 10^{-8}$ M/kg KG) sofort zu einer reversiblen Bronchokonstriktion. In der Lungenzirkulation ist Plättchenaggregation zu beobachten (DENJEAN et al., 1981). Intravenöse Infusion von PAF (28 μ g/kg KG , ca. $52 \cdot 10^{-9}$ M/kg KG) verursachen wie bei anderen Spezies Thrombozytopenie, Neutropenie und intravasale Freisetzung von Plättchenfaktor 4 und Thromboxan B_2 . Außerdem steigt der Hämatokrit (MCMANUS et al., 1981a).

Paviane sind weniger empfindlich als andere Tiere wie z. B. das Kaninchen, dessen tödliche Dosis bei 15 μ g/kg KG (ca. $28 \cdot 10^{-9}$ M/kg KG)liegt (LEFER et al., 1984). Hier beim Pavian wirken 28 μ g/kg KG in keinem Fall tödlich.

2.1.5.8. Mensch

Berichte über die Wirkungen von PAF beim Menschen liegen nur spärlich vor. So verursacht PAF bei menschlichen Herzmuskelpräparaten dosisabhängig zunächst einen vorübergehenden positiven Effekt auf Inotropie und auf die Dauer des Aktionspotentials. Darauf folgt ein sehr deutlicher negativer Effekt auf Inotropie und das Aktionspotential.

Propanolol als β -Blocker kann den anfänglichen, positiv inotropen Effekt komplett verhindern, was den Schluß einer Stimulation der β -Rezeptoren durch PAF nahelegt (ALLOATTI et al., 1986).

GATEAU et al. (1986) untersuchen die pulmonalen Wirkungen von PAF (0.04 - 1.2 mg/kg KG), intratracheal appliziert, an gehirntoten Patienten, die künstlich mit 100 % O₂ beatmet werden. Es entwickelt sich eine Bronchokonstriktion zusammen mit einem Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks und Abfall des arteriellen O₂-Partialdrucks, der jedoch keine hypoxischen Ausmaße annimmt. Daneben ist ein dramatischer Abfall des Herzminutenvolumens zu beobachten.

2.2. Antagonisten des Platelet-Activating Factor

2.2.1. Modell der PAF-Wirkung an der Zielzelle

Um die Möglichkeiten für eine Antagonisierung von PAF deutlich zu machen, seien zunächst noch einmal die Wirkungen von PAF an der Zielzelle nach einem Modell von BRAQUET und GODFROID (1986) veranschaulicht (siehe auch Abbildung 4).

Ausgangspunkt ist die Bindung von PAF an seinen Rezeptor an der Zellmembran. Spezifische Bindungsstellen für PAF sind inzwischen z. B. für die Thrombozyten des Menschen, des Kaninchens und für die neutrophilen Granulozyten des Menschen gefunden worden (VALONE et al., 1982; VALONE und GOETZL, 1983; INARREA et al., 1984). Dabei ist der PAF-Rezeptor an der Membran der Thrombozyten hitzelabil und empfindlich gegen Proteasen (VALONE, 1984). Die spezifische Bindung von PAF scheint reguliert zu werden durch monovalente und bivalente Kationen. Na^+ , Li^+ verhindern die Bindung, K^+ , Cs^+ , Rb^+ und die bivalenten Kationen Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} wirken positiv (BRAQUET und GODFROID, 1986).

Die Bindung an seinen Rezeptor aktiviert, so BRAQUET und GODFROID, möglicherweise ein unbekanntes Rezeptorprotein X. Dabei kommt es zum einen zur Aktivierung einer Phospholipase C, die daraufhin den Phosphatidyl-Inosit-Zyklus in Gang bringt. Zum anderen ist die Hydrolyse von GTP zu beobachten.

Die Aktivierung der Phospholipase bewirkt die Bildung von Diazylglyzerol und Inosit-1, 4, 5-triphosphat. Beide Verbindungen haben die Eigenschaften von " secondary messengers ".

Inosittriphosphat führt zur Mobilisierung von Ca^{2+} aus den internen Zellspeichern, was erhöhte Ca^{2+} -Spiegel im Zytosol zur Folge hat. Daraufhin öffnen sich möglicherweise die Ca^{2+} -abhängigen K^+ -Kanäle, wie von GARAY und BRAQUET (1986) bei Mäusemakrophagen beobachtet. Diazylglyzerol hingegen wirkt über die Aktivierung einer Proteinkinase C mit nachfolgender Phosphorylierung von spezifischen Zellproteinen.

Da auch cAMP und cGTP über die Aktivierung der Proteinkinasen A und G an der Sequestrierung von Ca^{2+} teilhaben und PAF die Hydrolyse von GTP bewirkt, wird jede Substanz, die die Spiegel der zyklischen Nukleotide erhöht, PAF entgegenwirken.

Die PAF-Wirkungen können spezifisch und unspezifisch gehemmt werden. Eine Zusammenfassung der verschiedenen Möglichkeiten einer Antagonisierung veröffentlichen BRAQUET und GODFROID (1986a).

2.2.2. Unspezifische Hemmung von PAF

Verschiedene Substanzen, die in direktem Zusammenhang mit intrazellulärem Ca^{2+} stehen wie z. B. Calziumantagonisten und Lokalanästhetika oder indirekt wirken auf Ca^{2+} , indem der Spiegel der zyklischen Nukleotide positiv beeinflusst wird wie z. B. durch Prostacyclin PGI_2 , β_2 -Agonisten oder Phosphodiesterase-Inhibitoren, wirken den PAF-Effekten sowohl in vitro als auch in vivo entgegen.

Andere Verbindungen wie Cromoglicinsäure, Thyreotropes Hormon, Naloxon oder Atropin hemmen PAF unspezifisch.

Da auch Arachidonsäure und ihre Metaboliten in Zusammenhang mit PAF stehen und deren Entstehung durch PAF induziert wird, wirken auch Thromboxan A_2 - und Leukotriene-Inhibitoren (d. h. Inhibitoren der Cyclooxygenase und der Lipoxygenase) unspezifisch gegen PAF.

So werden zum Beispiel die in vivo auftretenden, anaphylaktoiden Wirkungen durch PAF beim Meerschweinchen durch Histamin- H_1 - oder H_2 -Rezeptorantagonisten nicht gehemmt, außer in Kombination mit Aspirin oder Indomethazin, die für sich allein wirkungslos bleiben (VARGAFTIG et al., 1981).

Dagegen wirkt Sulphinpyrazin, ein Cyclooxygenase-Antagonist, in sehr hohen Dosen blockierend auf die durch PAF induzierte Bronchokonstriktion beim Meerschweinchen (CHIGNARD et al., 1982).

2.2.3. Spezifische Hemmung von PAF

Es ist eine Einteilung in 4 verschiedene Gruppen möglich.

2.2.3.1. " PAF-bezogene " Antagonisten

Die Verbindungen lassen sich auf zwei verschiedenen Synthesewegen erreichen:

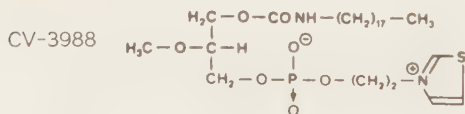
2.2.3.1.1. Verbindungen mit " non-constrained backbone "

2.2.3.1.2. Verbindungen mit " constrained backbone "

2.2.3.1.1.

In dieser Serie stammen die Antagonisten direkt vom PAF-Grundgerüst ab. Inzwischen sind eine Vielzahl von Verbindungen beschrieben worden, einige Beispiele seien herausgegriffen.

Das erste Produkt dieser Familie ist CV-3988. Es beinhaltet ein Oktadekylkarbamat in der Position 1, einen Methyläther in Position 2 und Thiazoliumäthylphosphat in Position 3. Es ist oral wirksam und ein potenter Antagonist.



Die ersten Berichte von TERASHITA et al. (1983) beschreiben, daß CV-3988 unter anderem die durch PAF verursachte Plättchenaggregation verhindert. Jedoch zeigen die Studien von NUNEZ et al. (1986), daß bei hohen Dosen von CV-3988 auch antagonistische Wirkungen gegenüber Arachidonsäure und ADP auftreten. CV-3988 verhindert die durch PAF induzierte Hypotension, Thrombozytopenie und Hämokonzentration und antagonisiert den Endotoxinschock bei der Ratte (TERASHITA et al., 1985).

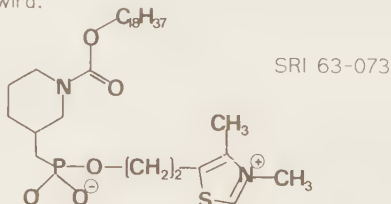
Ersetzt man die Phosphatidylcholingruppe an der Position 3 durch ein Heptamethylen-thiazolium, so erhält man eine neue Gruppe von Antagonisten. Ein potenter Vertreter ist ONO-6240.

Ähnliche Antagonisten sind SRI 63-119 und SRI 63-072, sie sind mäßige Inhibitoren der durch PAF verursachten Plättchenaggregation. SR 63-072 verhindert die PAF-induzierte Hypotensionsreaktion bei der Ratte und wirkt Bronchospasmus und Endotoxinschock entgegen.

Verwandte Verbindungen sind SaRI 62-436 und SaRI 62-586 (WINSLOW et al., 1985).

2.2.3.1.2.

Man erhält einige, jedoch nur mäßig aktive PAF-Antagonisten, wenn das PAF-Grundgerüst zyklisiert wird. Ein Beispiel stellt Piperidin (SRI 63-073) dar (LEE M. L. et al., 1985), das entsteht, wenn Thiaminphosphat mit einem modifizierten PAF- Grundgerüst kombiniert wird.



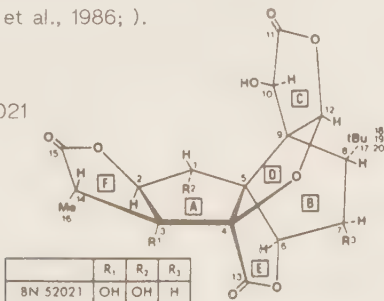
2.2.3.2. Natürliche Produkte

Eine vielversprechende Serie von PAF Antagonisten schließt Naturprodukte ein, die aus chinesischen oder brasilianischen Pflanzen gewonnen werden. Diese Verbindungen gehören zwei verschiedenen Familien an, den Terpenen und den Lignan.

2.2.3.2.1. Terpene

Die wichtigste Familie umfaßt die Ginkgolide, Terpene, die von dem in China vorkommenden Baum *Ginkgo biloba* L., isoliert werden (BN 52 020 BN 52 024). Ginkgolide sind komplexe C_{20} -Moleküle, die eine tertiäre Butylgruppe und sechs 5-er Ringe u. a. mit einem Tetrahydrofuranring und 3 Laktonringen beinhalten. Die wirksamste Substanz dieser Gruppe, BN 52 021, wird von verschiedenen Forschergruppen als ein überaus potenter PAF-Antagonist beschrieben (BOURGAIN et al., 1985; BRAQUET, 1985; COEFFIER et al., 1985; SANCHEZ CRESPO et al., 1985; ADNOT et al., 1986;).

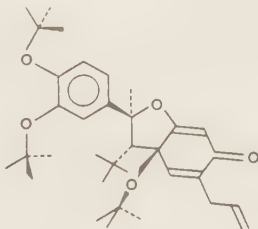
BN 52 021



2.2.3.2.2. Lignane

Die Lignane (und Neolignane) umfassen die große Familie von Verbindungen, die durch oxidative Dimerisation von Hydroxyalkoxyphenylpropanen gebildet werden.

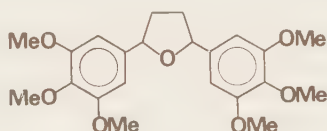
Ein sehr bekannter Vertreter ist das Kadsurenone, das aus einer in Südchina vorkommenden Pflanze gewonnen wird. Es handelt sich um ein Neolignan mit einem Benzofuranring.



Kadsurenone

Für gewaschene Thrombozyten des Menschen wird die IC_{50} mit $0.8 \pm 0.4 \mu M$ angegeben (NUNEZ et al., 1986). Außerdem hemmt es die PAF-bedingte Aggregation und Degranulation von menschlichen Neutrophilen, es wirkt gegen die erhöhte kutane Permeabilität beim Meerschweinchen und antagonisiert den Endotoxinschock bei der Ratte. (DOEBBER et al., 1985; HWANG et al., 1985). MONTRUCCHIO et al. (1986) berichten von der Antagonisierung der durch PAF verursachten kardiovaskulären Veränderungen beim Kaninchen.

Weitere, sehr wirksame PAF-Antagonisten sind Lignanverbindungen, die sich vom Tetrahydrofuran ableiten. Ein Beispiel ist L-652,731, ein synthetisches Produkt mit substituierter Tetrahydrofuranstruktur(HWANG et al., 1985). Es ist oral aktiv und potenter als Kadsurenone.



L-652,731

2.2.3.3. Synthetische Verbindungen

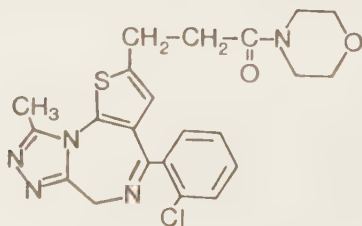
In dieser Gruppe sind nur wenige Substanzen mit spezifischer PAF-antagonistischer Aktivität beschrieben.

Zu nennen ist hier 48 740 RP, ein Pyrrol-thiazol-Analog (SEDIVY et al., 1985; COFFIER et al., 1985; HILLEWELL et al., 1985).

2.2.3.4. Andere Pharmaka

2.2.3.4.1. WEB 2086 als Vertreter der Triazolodiazepine

Produkte, die eigentlich zu anderen pharmakologisch wirksamen Gruppen gehören wie zum Beispiel die psychotrope Gruppe der Triazolodiazepine, zeigen auch einen selektiven Antagonismus gegenüber PAF (KORNECKI et al., 1984 , CASALS-STENZEL und WEBER, 1987b). In die Reihe dieser Verbindungen mit PAF-antagonistischer Aktivität gehört auch **WEB 2086** (CASALS-STENZEL, 1987; CASALS-STENZEL et al., 1987a).



WEB 2086

Es erweist sich als ein potenter Antagonist in vitro, der die PAF-induzierte Aggregation menschlicher Thrombozyten sowie neutrophiler Granulozyten hemmt. Dabei liegt die IC_{50} bei 0.17 bzw. 0.36 μM .

Beim narkotisierten Meerschweinchen antagonisiert WEB 2086 dosisabhängig die Bronchokonstriktion und den systemischen Blutdruckabfall, die nach i. v. PAF-Infusionen von 30 ng/kg/min oder intratrachealer Verabreichung von PAF (300 $\mu g/kg$) zu beobachten sind. Dazu werden die Tiere mit WEB 2086 in Konzentrationen von 0.1 – 2.0 mg/kg KG p.o. bzw. von 0.01 – 0.5 mg/kg KG i. v. vorbehandelt. Bis zu Dosen von 300 – 800 mg/kg KG p. o. zeigt es beim Meerschweinchen keinerlei antikonvulsive und sedative Wirkung.

Ebenso wie beim Meerschweinchen wird auch bei der Ratte der durch PAF verursachte Blutdruckabfall sowie der Anstieg der kutanen Gefäßpermeabilität durch WEB 2086 gehemmt. Außerdem verhindert WEB 2086 bei der Ratte die hypotensiven und lethalen Effekte von Endotoxinen .

2.2.3.4.2. Calciumantagonisten

Ein weiteres Beispiel für Pharmaka mit PAF-antagonistischer Wirkung stellen die Blocker der Calciumkanäle dar wie Verapamil (ALLOATTI et al., 1987) oder Gallopamil (TUFFIN und WADE, 1986). Sie sind jedoch nur mäßige wirksame PAF-Inhibitoren.

2.2.4. Vermutliche Interaktionen zwischen spezifischen Antagonisten und PAF-spezifischen Bindungsstellen :

Die potentesten Antagonisten BN 52 021, L-652,731, SRI 63-072 und Kadsurenone besitzen alle einen Tetrahydrofuranring, WEB 2086 besitzt eine verwandte Struktur. Ein Wettstreit zwischen dem Tetrahydrofuranring des Antagonisten und dem Teil des PAF-Gerüsts, der die Ätheroxidgruppe enthält, ist möglich. Der Sauerstoff im Tetrahydrofuran ist basischer als der Sauerstoff der Ätheroxidbindung, darum ist eine Ionisierung eher möglich. Die zwei Doubletten des Tetrahydrofuranrings wirken mit dem unbekannten Rezeptor zusammen. Der Ring verhindert jedoch nachfolgende Effekte (siehe 2.2.1.) an der Zellmembran, die bei PAF normalerweise geschehen würden.

Die lipophile Gruppe des Antagonisten faßt in den hydrophoben Bereich anstelle der lipophilen Reste von PAF selbst. Es wird so verständlich, daß der Einbau einer polaren Gruppe in der Nähe der lipophilen Reste die antagonistischen Wirkungen verringert.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

Vorrangige Aufgabe dieser Untersuchung soll es sein, in einer randomisierten Studie die Wirkungen von Platelet-Activating Factor in verschiedenen Konzentrationen auf Herz und Kreislauf des Meerschweinchens zu prüfen unter Einbeziehung des EKGs.

In einer zweiten Versuchsreihe ist ein PAF-Antagonist aus der Reihe der Triazolodiazepine, es handelt sich um WEB 2086, auf seine Wirksamkeit hin zu prüfen.

Dabei sollen auch die Veränderungen der Blutgase und des Säurebasenhaushalts, die sich nach Verabreichung von PAF unter Raumlufbeatmung ergeben, untersucht werden. Diese Veränderungen sind zu vergleichen mit den Veränderungen, die nach der Applikation von PAF in Gegenwart des PAF-Antagonisten zu beobachten sind.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere

Die Experimente werden an 40 männlichen Hartley - Meerschweinchen (Charles River & Wiga-Züchtungslaboratorien, Sulzfeld) mit einem Gewicht von 375 - 720 g durchgeführt. Die Tiere sind auf zwei verschiedene Versuchsreihen aufgeteilt.

3.2.2. Versuchsvorbereitungen

Die Tiere erhalten als Narkose 0.004 mg/kg KG Carfentanyl und 20 mg/kg KG Etomidate intramuskulär in die Mm. semitendineus und semimembraneus in einer Mischspritze (NEUMANN et al., 1980).

Nach 5 min lassen sich die Meerschweinchen in Rückenlage bringen, der Stellreflex ist aufgehoben. 10 - 15 min nach der Applikation wird die volle chirurgische Toleranz erreicht. Aufrechterhalten wird die Narkose durch die weitere Gabe von 1/4 bis 1/2 der Anfangsdosis nach Bedarf, nach ca. 45 min.

Die Tiere werden tracheotomiert und ein ypsilonförmiger Tubus eingeführt. Es erfolgt volumenkonstante Beatmung mit Raumluf bei einer Frequenz von 45 Atemzügen/min und einem Atemzugvolumen von 4 ml mittels einer Beatmungspumpe (Typ-Nr. 07184 der Fa. Rhema Labortechnik).

Um einer während der Narkose entstehenden Auskühlung vorzubeugen, werden die Tiere auf ein Heizkissen gelegt.

3.2.3. Meß- und Versuchsanordnung

3.2.3.1. EKG

Es werden an den 4 Extremitäten (Standardableitungen I, II, III nach Einthoven, sowie unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger) Nadelelektroden für das EKG angebracht. Das EKG kann fortlaufend niedergeschrieben werden (Automatic Electrocardiograph 4000 E der Fa. Marquette).

Gleichzeitig erlaubt das Monitorbild (Hellige Oszillograph Z 35.028.02) eine ständige Überwachung des EKGs. Da Schreibgerät und Monitor nicht kompatibel sind, ist es notwendig, zusätzliche Klebeelektroden (3-Punkt-Abnahme) an den Extremitäten anzubringen.

3.2.3.2. Kanülierung der V. jugularis

Nach Narkosegabe und Eintreten der chirurgischen Toleranz wird zunächst die Tracheotomie durchgeführt und das Tier an die Beatmungspumpe angeschlossen. Dann wird die rechte Vena jugularis kanüliert.

Es wird dabei ein PVC-Schlauch (0.5 x 1 mm; Fa. Karmann und Droll), der mit physiologischer Kochsalzlösung angefüllt ist, so in die Vene eingeführt, daß die Katheterspitze kurz vor dem rechten Vorhof zu liegen kommt. Der Schlauch wird vor dem Einführen markiert bei einer Länge von 6 cm und nach Implantation an dieser Stelle abgeschnitten. Dieser Katheter dient der zentralvenösen Injektion, insbesondere auch der zur Bestimmung des Herzminutenvolumens notwendigen Kochsalzinjektionen.

3.2.3.3. LV-Druckmessung

Sodann wird über die rechte Arteria carotis ein Mikro-Tip-Katheter (Fa. Millar, Modell-Nr. PR-249) mit Druckabnehmer in den linken Ventrikel vorgeschoben. Über diesen Katheter werden die Druckverhältnisse des linken Ventrikels gemessen und über einen Dynograph-Recorder R 611 (Fa. Sismomedics) mittels Cardiotachometer Coupler, Pressure Coupler, dP/dt-Coupler die Herzfrequenz und der linksventrikuläre Druck sowie die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt) sichtbar gemacht.

3.2.3.4. HZV-Messung

Über die linke Arteria carotis wird zunächst eine 1 French starke Mikrosonde (Thermofühler der Fa. Columbus Instruments) eingeführt, sodaß sich die Spitze im Aortenbogen befindet. Diese auch " Thermistor " genannte Sonde fühlt Temperaturunterschiede im Blut, die der Cardiomax II (Typ CMX-II-R, Fa. Columbus Instruments), an den sie angeschlossen ist, zur Berechnung des Herzminutenvolumens heranziehen kann.

Dies geschieht nach dem Thermodilutionsprinzip: Dabei werden im Bolus 200 µl eisgekühlte, physiologische Kochsalzlösung über den Venenkatheter direkt in den rechten Vorhof injiziert. Die dadurch bewirkte Temperaturänderung des Blutes und deren zeitlicher Verlauf werden vom Thermistor im Aortenbogen registriert, der Cardiomax berechnet daraus das Herzminutenvolumen.

3.2.3.5. Messung des Aortendrucks

Dann wird, ebenfalls über die linke Arteria carotis, ein zweites Mikro-Tip-Manometer (Fa. Millar) mit der Spitze bis in den Aortenbogen vorgeschoben. Dieser Katheter ist auch mit dem Dynograph-Recorder R 611 (Fa. Sormedics) über einen Pressure Coupler verbunden, er dient zur Messung des systolischen und diastolischen Aortendrucks.

Nach Installation aller Katheter und einer Probemessung des Herzminutenvolumens werden 15 min abgewartet, bevor der eigentliche Versuch beginnt.

3.2.3.6. Blutgasanalyse

In der Versuchsreihe 2 wird in die linke Arteria carotis anstelle des Mikro-Tip-Manometers und des Thermofühlers nur ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter PVC-Schlauch (0.5 x 1 mm, Fa. Karmann und Droll), der am Ende mit einem Stopfel verschlossen ist, eingeführt. Dieser Arterienkatheter dient der Abnahme arteriellen Blutes für die Blutgasanalyse. Die Tiere werden dazu nach Abschluß der Präparation mit 500 I.E. Heparin behandelt. Dann wird für jede Messung eine Glaskapillare, die an den Enden luftdicht verschlossen werden kann, mit Blut gefüllt. Unmittelbar nach der Entnahme der Proben werden die Blutgase mit dem Corning 170 pH/Blood Gas Analyzer bestimmt.

Nach Beendigung des Versuchs werden die Tiere euthanasiert.

3.2.4. Gemessene und errechnete Parameter

Herz und Kreislauf :

Herzfrequenz	HR	(1/min)
Linksventrikulärer systolischer Druck	LVsP	(mmHg)
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	LVedP	(mmHg)
Linksventrikuläre maximale Druckanstiegs- geschwindigkeit oder Kontraktilität	LV dP/dt _{max}	(mmHg/sec)
Mittlerer Aortendruck	P _a m	(mmHg)
Herzminutenvolumen _{norm.}	HZV _{norm.}	(ml/min/kg)
(ergibt sich aus dem Herzminutenvolumen pro kg Körpergewicht)		

Blutgasanalyse und Säurebasenhaushalt;

Arterieller Sauerstoffpartialdruck	P _a O ₂	(mmHg)
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	P _a CO ₂	(mmHg)
Arterielle Wasserstoffionenkonzentration	pH _a	(- log (H ⁺))
Arterielle Bikarbonatkonzentration	HCO ₃ ⁻	(mmol/l)
Arterieller Base Excess	BE _a	(mmol/l)

Zusätzlich wird das EKG qualitativ ausgewertet, insbesondere wird auf Hypoxie-
zeichen und Rhythmusstörungen geachtet.

3.2.5. Versuchsdurchführung

Es werden 2 verschiedene Versuchsreihen durchgeführt. Innerhalb jeder Reihe werden die Tiere den Versuchsgruppen zufällig zugeordnet. Den beiden Versuchsreihen gehen Vorversuche zur Dosisfindung voraus.

Versuchsreihe 1:

Vorversuche : Um geeignete PAF-Dosen herauszufinden, werden verschiedene Dosen getestet. Begonnen wird in Anlehnung an die Literatur mit $0.1 \mu\text{g/kg KG}$ i. v. , nachfolgend wird die Dosis jeweils um das Zehnfache gesteigert, also 1.0 , 10 , $100 \mu\text{g/kg KG PAF}$.

Zeigt sich ein Effekt bei einer Dosis X, wird der Versuch bei einem 2. Tier wiederholt. Im nächsten Schritt wird in einem neuen Versuch die Dosis gesteigert, bis die minimale lethale Dosis gefunden ist. Aus diesen Versuchen ergibt sich $10 \mu\text{g/kg KG}$ als minimale lethale Dosis für die oben beschriebene Versuchsanordnung. Erste Effekte zeigen sich bei $0.1 \mu\text{g/kg KG PAF}$. Diese Ergebnisse führen zu folgender Gruppeneinteilung :

Gruppe 1 : 6 Meerschweinchen erhalten PAF in einer Dosis von $0.1 \mu\text{g/kg KG}$ im Bolus i. v.

Gruppe 2 : 6 Meerschweinchen erhalten PAF in einer Dosis von $1.0 \mu\text{g/kg KG}$ im Bolus i. v.

Gruppe 3 : 6 Meerschweinchen erhalten PAF in einer Dosis von $10 \mu\text{g/kg KG}$ im Bolus i. v.

Gruppe 4 : 3 Meerschweinchen erhalten nur physiologische Kochsalzlösung im Bolus i. v.

Meßzeitpunkte:

Die Herz- und Kreislaufparameter (ohne das Herzminutenvolumen) werden zu folgenden Zeitpunkten abgelesen: 5 min vor der PAF-Applikation (= Vorwert), dann jeweils 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 min nach der PAF-Applikation.

Das Herzminutenvolumen wird zu folgenden Zeitpunkten gemessen (es wird der Mittelwert aus 3 Einzelmessungen, falls nicht anders angegeben, herangezogen) :

5 min vor der PAF-Applikation (= Vorwert), dann 1, 2, 3 min (jeweils Einzelwerte), 10, 20, 30 min nach PAF- Applikation.

Versuchsreihe 2:

Vorversuche mit dem PAF-Antagonisten WEB 2086 zur Dosisfindung bestätigen die von CASALS-STENZEL et al. (1987a) angegebenen Dosen von WEB 2086 .

Innerhalb der Versuchsreihe können 2 Gruppen unterschieden werden.

Gruppe 1: 6 Meerschweinchen erhalten PAF in einer Dosis von 1.0 $\mu\text{g/kg KG}$ i. v. ,
Beatmung mit Raumluft, Entnahme von arteriellem Blut

Gruppe 2: 5 Meerschweinchen erhalten den PAF-Antagonisten WEB 2086 in einer
Dosis von 1 mg/kg KG i. v. 5 min vor PAF in einer Dosis von 1.0 $\mu\text{g/kg KG}$
i. v. , Beatmung mit Raumluft, Entnahme von arteriellem Blut

Meßzeitpunkte:

Die hämodynamischen Parameter, hier nur die Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck und Druckanstiegsgeschwindigkeit , werden zu den folgenden Zeitpunkten abgelesen: 2 min vor der PAF-Applikation (= Vorwert), bzw. bei Verwendung des PAF-Antagonisten 7 min (= 1. Vorwert) und 2 min (= 2. Vorwert) vor der Gabe von PAF, wobei der Antagonist 5 min vor PAF verabreicht wird, dann einheitlich 2, 3, 5, 10, 20 min nach der PAF-Applikation.

Zusätzlich werden zu denselben Zeitpunkten arterielle Blutproben für die Blutgasanalyse genommen.

Zusammenfassung der Gruppeneinteilung (ohne Vorversuche) in Tabelle 1:

Tabelle 1

Versuchsreihe		1				2	
Versuchsgruppe		1	2	3	4	1	2
n-Zahl		6	6	6	3	6	5
PAF-Dosis ($\mu\text{g/kg KG}$)		0,1	1.0	10.0	-	1.0	1.0
WEB 2086 (1.0 mg/kg KG)		-	-	-	-	-	x
Gemessene Parameter	HR	x	x	x	x	x	x
	LVP	x	x	x	x	x	x
	LV dP/dt _{max.}	x	x	x	x	x	x
	P _{am}	x	x	x	x	-	-
	HZV _{norm.}	x	x	x	x	-	-
	Blutgasanalyse	-	-	-	-	x	x
	EKG	x	x	x	x	-	-

3.2.6. Injektionslösungen

3.2.6.1. PAF

Als Platelet-Activating Factor wird 1-Oktadekyl-2-azetyl-sn-glyzero-3-phosphocholin von der Fa. Berchtold, Bern (Schweiz), verwendet.

Die Stammsubstanz wird in physiologischer NaCl-Lösung gelöst und verdünnt. Zur Anwendung kommt für das Tier ein 100 µl-Bolus(100 µl/kg KG PAF-Lösung, die mit physiologischer NaCl-Lösung auf 100 µl gestreckt wird), wobei die PAF-Konzentration 0,1, 1,0 oder 10 µg/kg KG beträgt. Die Kontrollgruppe 4 in der Versuchsreihe 1 erhält nur physiologische NaCl-Lösung in einem 100 µl-Bolus.

3.2.6.2. WEB 2086

Die verwendete Dosis des PAF-Antagonisten WEB 2086 (Fa. Boehringer, Ingelheim) beträgt 1 mg/kg KG. Sie hat sich in Vorversuchen als günstig und ohne Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System erwiesen. WEB 2086 wird in physiologischer NaCl-Lösung gelöst und kommt im 100 µl/kg KG-Bolus zum Einsatz.

3.2.6.3. Sonstiges

Für die Narkose wird eine Mischlösung aus Etomidate (R 26490, Fa. Janssen) und Carfentanyl (R 33799, Fa. Janssen) verwendet. Diese Lösung enthält 0.002 mg/ml Carfentanyl und 10 mg/ml Etomidate, es werden davon 2.0 ml/kg KG intramuskulär verabreicht.

In der Versuchsreihe 2 werden die Tiere mit 500 I. E. Heparin vorbehandelt (Thrombophob[®] 25 000, Fa. Nordmark).

3.2.7. Statistische Auswertung

Versuchsreihe 1:

Für jeden Meßzeitpunkt werden innerhalb der Versuchsgruppen für alle Parameter der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD), sowie der Standardfehler (SE) berechnet. Die einzelnen Mittelwerte werden in der jeweiligen Gruppe mit dem Mittelwert der Vorwerte (5 min vor PAF-Applikation) verglichen.

Für alle Gruppen werden außerdem die Überlebensrate und die mittlere Überlebenszeit mit Standardabweichung berechnet. Auf Signifikanz der Unterschiede zum Vorwert wird geprüft mit dem WILCOXON-Test (RAMM und HOFMANN, 1982), ein Test zum Vergleich abhängiger Stichproben.

Das Signifikanzniveau liegt bei 5 % (= α_1), signifikant, bzw. bei 1 % (= α_2), hochsignifikant.

Versuchsreihe 2:

Für jeden Meßzeitpunkt werden die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den Standardabweichungen (SD) und den Standardfehlern (SE) berechnet. Innerhalb der Gruppe erfolgt die Signifikanzprüfung zum Vorwert nach dem WILCOXON-Test. Zum Vergleich der beiden Gruppen wird der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY angewandt. Das Signifikanzniveau liegt bei 5 % ($= b_1$), signifikant, bzw. bei 1 % ($= b_2$), hochsignifikant.

Bei der Beschreibung der Ergebnisse sowie in den graphischen Darstellungen werden allein die Mittelwerte und die Standardabweichungen angeführt, die entsprechenden Standardfehler sind nur in den Tabellen zu finden. In den Tabellen sind mit kleinen Buchstaben die Signifikanzen angegeben.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Versuchsreihe 1

3.3.1.1. Mittelwert aller Vorwerte

Für jeden gemessenen Herz- und Kreislauf-Parameter ergeben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen der Vorwerte, zieht man alle in dieser Versuchsreihe ohne Berücksichtigung der Vorversuche gebrauchten Tiere ($n = 21$) dafür heran:

Herzfrequenz: 303.8 ± 20.4 Schläge/min

Linksventrikulärer systolischer Druck: 76.5 ± 9.9 mmHg

Linksventrikulärer enddiastolischer Druck: 0 mmHg

Linksventrikuläre Kontraktilität: 627.1 ± 123.6 mmHg/sec

Mittlerer Aortendruck: 56.9 ± 8.7 mmHg

Herzminutenvolumen_{norm.}: 310.8 ± 57.2 ml/min/kg KG

3.3.1.2. Überlebensrate bzw. mittlere Überlebenszeit

In den **Gruppen 1, 2**, und der **Kontrollgruppe 4** überleben alle Tiere die Versuchszeit von 30 min nach der Applikation von PAF.

Hingegen in der **Gruppe 3** , die $10 \mu\text{g/kg KG}$ PAF erhält, sind 19.7 ± 4.1 min nach der Gabe von PAF weder P_{am} noch LVsP feststellbar. Alle 6 Tiere, also 100% , zeigen elektromechanische Entkopplung. Im EKG sind noch Kammererregungen sichtbar.

3.3.1.3. Herzfrequenz (1/min)

In der **Versuchsgruppe 1** unter 0.1 µg/kg KG PAF erfährt die Herzfrequenz keine signifikante Änderung. Sie steigt jedoch von 304.7 ± 24.3 Schlägen/min im Vorwert 0.5 min nach der PAF-Applikation geringfügig auf 307.3 ± 27.0 Schläge/min an, was auch den Maximalwert darstellt. Sie fällt dann kontinuierlich ab bis auf 291.7 ± 21.4 Schläge/min 30 min p. appl. .

Auch bei PAF in der Dosis von 1.0 µg/kg KG (**Versuchsgruppe 2**) fällt die Herzfrequenz im Vergleich zum Vorwert von 313.8 ± 16.2 Schlägen/min im Verlauf des Versuchs unter Schwankungen ab. Nach einem geringfügigen ersten Anstieg 0.5 min p. appl. auf 318.0 ± 11.2 Schläge/min und einem zweiten maximalen und signifikanten Anstieg 10 min p. appl. auf 323.5 ± 9.0 Schläge/min beträgt die Herzfrequenz am Ende 30 min p. appl. 298.0 ± 16.9 Schläge/min und liegt damit signifikant unter dem Vorwert.

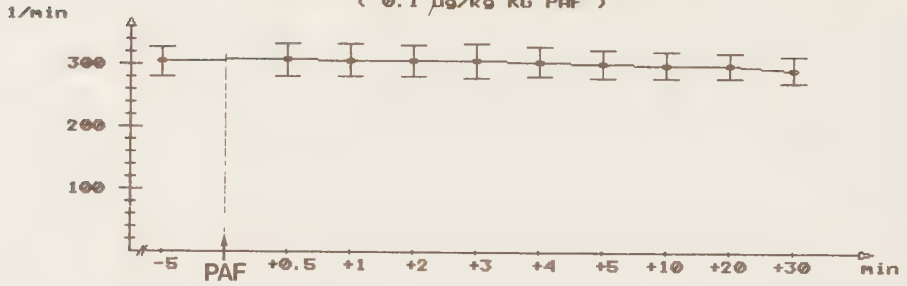
In der **Versuchsgruppe 3** beträgt der Vorwert der Herzfrequenz 297.2 ± 22.8 Schläge/min. Nach einem nicht-signifikanten Anstieg 0.5 min nach der Gabe von PAF, bei dem jedoch mit 308.2 ± 25.4 Schlägen/min der im Versuch maximale Wert erreicht wird, fällt die Herzfrequenz, signifikant zum Vorwert, auf 236.5 ± 29.4 Schläge/min um 1 min p. appl. ab. Dann steigt sie wieder an. Sie bleibt bis 3 min p. appl. mit 268.3 ± 43.2 Schlägen/min signifikant erniedrigt und erhöht sich auf 294.3 ± 15.0 Schläge/min um 5 min p. appl. . Die Frequenz fällt schließlich wieder, 10 min p. appl. beträgt sie 276.7 ± 35.0 Schläge/min.

In der **Kontrollgruppe (Versuchsgruppe 4)** liegt der Vorwert der Herzfrequenz bei 295.3 ± 13.6 Schlägen/min. Die Werte schwanken im Verlauf des Versuchs geringfügig, die Tendenz ist abnehmend. Nach 30 min beträgt die Herzfrequenz 284.0 ± 17.3 Schläge/min.

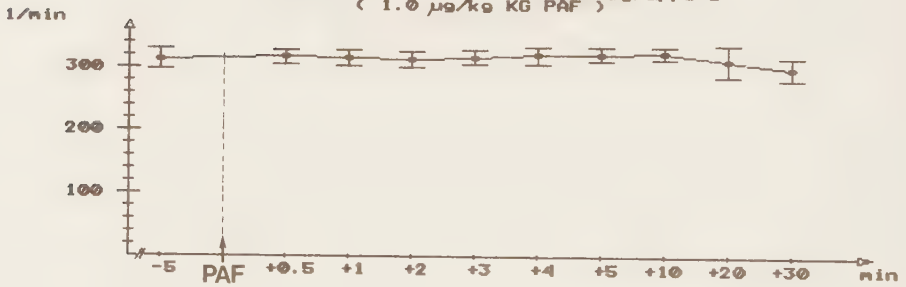
Siehe Tabelle 2 sowie Abbildung 5.

Abbildung 5

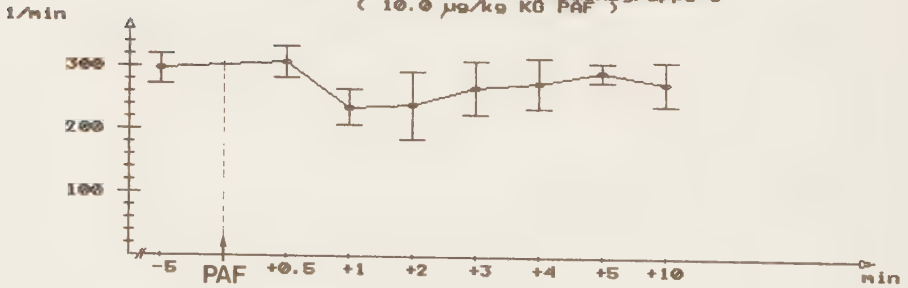
Herzfrequenz bei der Versuchsgruppe 1
($0.1 \mu\text{g/kg}$ KG PAF)



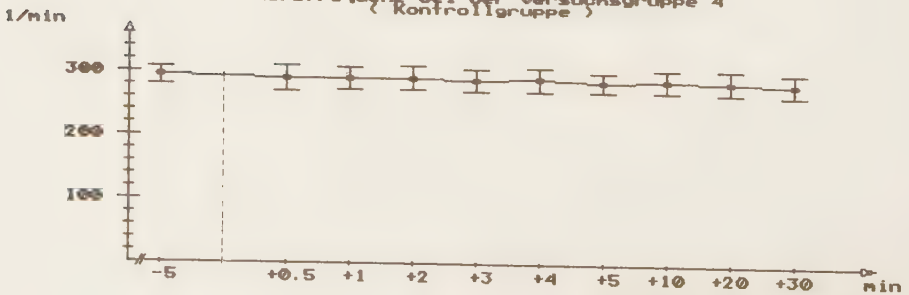
Herzfrequenz bei der Versuchsgruppe 2
($1.0 \mu\text{g/kg}$ KG PAF)



Herzfrequenz bei der Versuchsgruppe 3
($10.0 \mu\text{g/kg}$ KG PAF)



Herzfrequenz bei der Versuchsgruppe 4
(Kontrollgruppe)



Herzfrequenz (1/min)

Tabelle 2

Versuchsgruppe 1 (erhält 0.1 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	304.7	307.3	307.0	305.3	305.3	304.0	301.3	299.2	297.8	291.0
+SD	24.3	27.0	27.4	25.4	26.9	24.5	22.6	21.1	19.9	21.0
+SE	9.9	11.0	11.2	10.4	11.0	10.0	9.2	8.6	8.1	8.1

Versuchsgruppe 2 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	313.8	318.0	316.5	314.0	316.7	319.7	321.2	323.5 _{a1}	310.0	298.0
+SD	16.2	11.2	12.3	12.8	11.8	13.9	11.5	9.0	25.2	16.0
+SE	6.6	4.6	5.0	5.2	4.8	5.7	4.7	3.7	10.3	6.9

Versuchsgruppe 3 (erhält 10.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10
$\bar{x}$	297.2	308.2	236.5 _{a1}	239.5 _{a1}	268.3 _{a1}	276.0	294.3	276.7
+SD	22.8	25.4	29.4	54.5	43.2	41.0	15.0	35.0
+SE	9.3	10.4	12.0	22.3	17.6	16.7	6.1	14.3

Versuchsgruppe 4 (Kontrollgruppe) : n = 3

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	295.3	290.7	291.3	292.0	288.7	290.0	286.0	288.0	286.3	284.0
+SD	13.6	19.2	18.2	19.1	18.0	18.3	15.1	18.0	18.7	17.0
+SE	7.9	11.1	10.5	11.0	10.4	10.6	8.7	10.4	10.8	10.0

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

Linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg)

In der **Versuchsgruppe 1** sinkt der linksventrikuläre systolische Druck von 73.5 ± 11.7 mmHg im Vorwert 1 min p. appl. signifikant auf 68.2 ± 8.0 mmHg ab. Gleichzeitig ist der Minimalwert des Versuchs erreicht. Dann steigt der Druck kontinuierlich an, um 10 min p. appl. mit 81.7 ± 6.5 mmHg signifikant erhöht zu sein. Er steigt weiter bis schließlich auf 85.0 ± 11.0 mmHg am Ende des Versuchs, 30 min p. appl. .

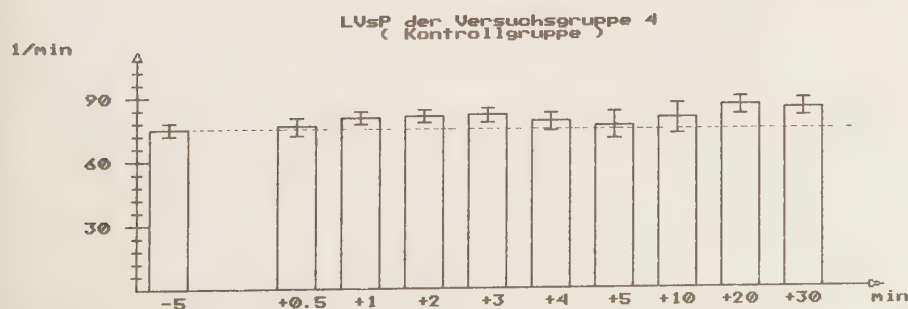
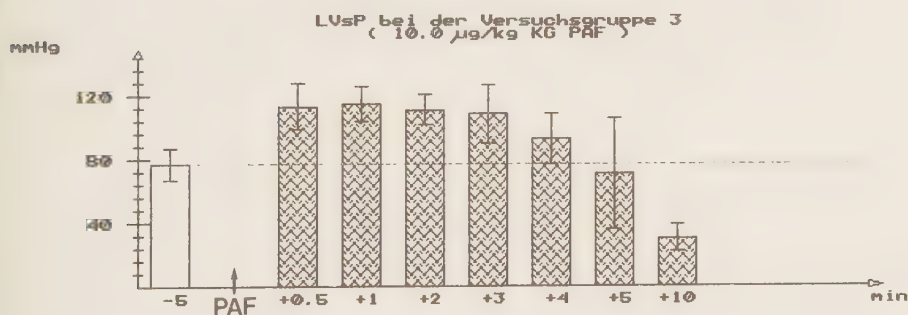
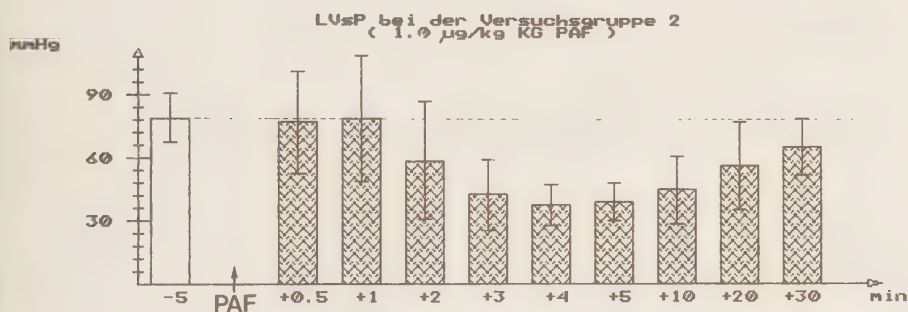
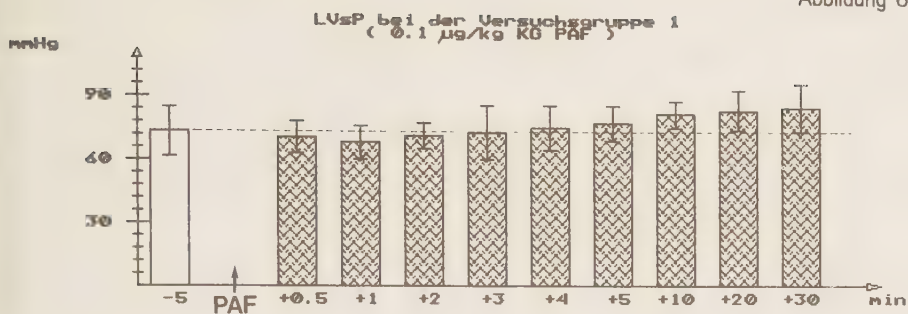
In der Gruppe, die $1.0 \mu\text{g/kg}$ KG PAF erhält (**Versuchsgruppe 2**), beträgt der Vorwert 79.3 ± 11.4 mmHg. Der Druck ändert sich nach der PAF -Applikation bis zum 1-Min-Wert bei großer Streubreite nicht wesentlich, dann fällt er aber kontinuierlich ab. 3 min p. appl. ist er mit 42.8 ± 16.9 mmHg signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt, er fällt weiter auf den Minimalwert von 37.7 ± 9.8 mmHg. Dieser Wert ist deutlich signifikant erniedrigt und wird 4 min p. appl. erreicht. Im weiteren Versuchsverlauf steigt der linksventrikuläre Druck wieder, bleibt jedoch bis zu Versuchsende, 30 min p. appl. , mit 65.2 ± 13.6 mmHg signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert.

In der **Gruppe 3** (erhält $10 \mu\text{g/kg}$ KG PAF) steigt der linksventrikuläre systolische Druck von 77.5 ± 9.9 mmHg im Vorwert signifikant auf 113.7 ± 14.4 mmHg 0.5 min nach der PAF- Applikation. Nach einer Minute wird das Maximum während des Versuchs mit 115.3 ± 11.1 mmHg erreicht. Dann sinkt der Druck wieder kontinuierlich, bleibt aber bis um 4 min p. appl. signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht. Um 5 min p. appl. liegt er wieder in Höhe des Vorwerts. Im weiteren Verlauf fällt der Druck mehr und mehr ab. Der Wert 10 min p. appl. beträgt nur noch 30.3 ± 8.6 mmHg, nun signifikant erniedrigt.

In der **Kontrollgruppe** steigt der linksventrikuläre systolische Druck vom Vorwert 75.0 ± 3 mmHg unter geringfügigen Schwankungen im Verlauf der Zeit an. Statistisch signifikante Unterschiede sind wegen der niedrigen Fallzahl nicht nachweisbar. Der maximale Wert wird 20 min p. appl. mit 86.3 ± 4.0 mmHg erreicht, 30 min p. appl. beträgt der systolische Druck im linken Ventrikel 85.3 ± 4.2 mmHg.

Siehe Tabelle 3 sowie Abbildung 6.

Abbildung 6



Versuchsgruppe 1 (erhält 0,1 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	73.5	70.8	68.2 _{a1}	71.5	73.0	75.2	77.3	81.7 _{a1}	83.8	85.5 _{a1}
+SD	11.7	7.3	8.0	5.7	12.5	10.8	8.3	6.5	9.2	11.0
+SE	4.8	3.0	3.3	2.3	5.1	4.4	3.4	2.7	3.7	4.0

Versuchsgruppe 2 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0,5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	79.3	77.2	79.2	58.8	42.8 _{a1}	37.7 _{a1}	39.2 _{a1}	44.8 _{a1}	56.5 _{a1}	65.5 _{a1}
+SD	11.4	24.3	30.0	28.3	16.9	9.8	9.0	16.1	21.1	13.0
+SE	4.6	9.9	12.2	11.6	6.9	4.0	3.7	6.6	8.6	5.0

Versuchsgruppe 3 (erhält 10 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10
$\bar{x}$	77.5	113.7 _{a1}	115.3 _{a1}	111.7 _{a1}	109.0 _{a1}	93.2 _{a1}	71.7	30.3 _{a1}
+SD	9.9	14.4	11.1	9.3	18.4	15.7	35.1	8.6
+SE	4.1	5,9	4.5	3.8	7.5	6.4	14.3	3.5

Versuchsgruppe 4 (Kontrollgruppe) : n = 3

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	75.0	76.7	80.7	81.3	81.7	78.7	77.0	80.3	86.3	85.0
+SD	3.0	4.2	3.1	3.1	3.2	4.0	6.6	7.2	4.0	4.0
+SE	1.7	2.4	1.8	1.8	1.9	2.3	3.8	4.2	2.3	2.0

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

3.3.1.5. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)

In den **Versuchsgruppen 1 und 4** beträgt der linksventrikuläre enddiastolische Druck während des gesamten Versuchs einheitlich 0.

In der **Versuchsgruppe 2** ergibt sich 1 min p. appl. eine geringfügige, zu vernachlässigende Erhöhung des LVedP von 0 auf 1.5 ± 3.7 mmHg.

Jedoch in der **Versuchsgruppe 3** steigt der enddiastolische Druck im linken Herzen nach der Applikation von PAF, vom Wert 0 ausgehend, an und erreicht 2 min p. appl. den Maximalwert von 12.0 ± 5.1 mmHg. Dann fällt er wieder schnell ab. Der 5-Minuten-Wert beträgt noch 1.0 ± 2.5 mmHg, nach 10 min sind 0.5 ± 1.2 mmHg feststellbar.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 7.

Abbildung 7

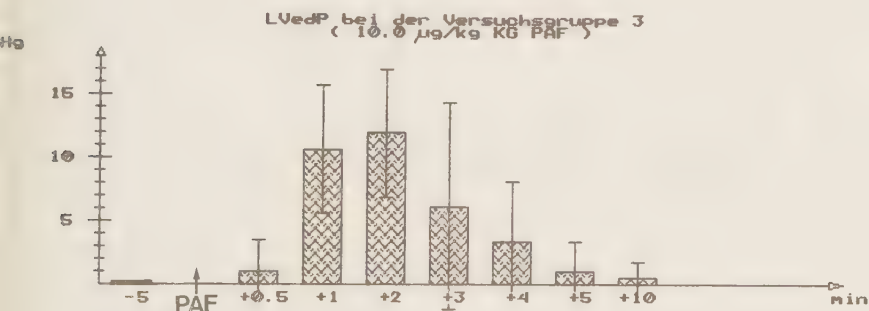


Tabelle 4

Versuchsgruppe 3 (erhält 10.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10
$\bar{x}$	0	1.0	10.7	12.0	6.2	3.3	1.0	0.5
+SD	0	2.5	5.1	5.1	8.2	4.8	2.5	1.2
+SE	0	1.0	2.1	2.1	3.4	2.0	1.0	0.5

3.3.1.6. Linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit = Kontraktilität (mmHg/sec)

Unter PAF-Gaben von 0.1 µg/kg KG (**Versuchsgruppe 1**) sinkt die Kontraktilität nach 1 min signifikant zum Vorwert 533.3 ± 51.6 mmHg/sec auf den Minimalwert 476.7 ± 30.1 mmHg/sec . Dann steigt die Kontraktilität kontinuierlich an, jedoch ohne statistische Signifikanzen. Zu Versuchsende beträgt die Kontraktilität 646.7 ± 180.1 mmHg/sec.

In der **Versuchsgruppe 2** liegt der Vorwert der linksventrikulären Kontraktilität bei 683.3 ± 116.9 mmHg/sec. 0.5 min nach der PAF-Applikation ist eine Erhöhung des Wertes auf 808.3 ± 323.1 mmHg/sec zu beobachten, die nicht signifikant ist. Von da an fällt die Kontraktilität. Sie ist ab 2 min p. appl. mit 361.7 ± 217.3 mmHg/sec signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert. Der Minimalwert von 230.0 ± 56.2 mmHg/sec wird 5 min p. appl. erreicht. Die Kontraktilität steigt dann wieder langsam an, sie bleibt aber bis zum Abschluß des Experiments signifikant mit 413.3 ± 94.2 mmHg/sec erniedrigt.

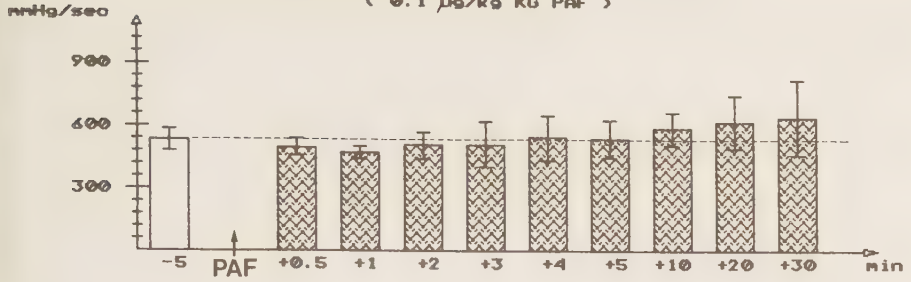
Unter PAF in der Dosis 10 µg/kg KG (**Versuchsgruppe 3**) erholt sich die Kontraktilität vom Vorwert 678.3 ± 121.7 mmHg/sec 0.5 min p. appl. signifikant auf 1258.3 ± 249.8 mmHg/sec. Nach weiteren 0.5 min sinkt die Kontraktilität schon unter das Ausgangsniveau und 2 min p. appl. ist sie mit 458.3 ± 66.5 mmHg/sec gegenüber dem Vorwert deutlich signifikant erniedrigt. Sie steigt dann wieder leicht an, 3 min p. appl. beträgt sie 538.3 ± 137.2 mmHg/sec. Schließlich fällt die linksventrikuläre Kontraktionskraft doch wieder ab. Von 4 min nach der PAF-Applikation an ist sie wieder signifikant erniedrigt, nach 10 min beträgt der Wert 201.7 ± 68.0 mmHg/sec.

Die linksventrikuläre Kontraktilität der **Kontrollgruppe (Versuchsgruppe 4)** ändert sich im Verlauf des Versuchs von anfänglich 600.0 ± 173.2 mmHg/sec (Vorwert) auf am Ende 783.3 ± 225.5 mmHg/sec. Der stetige Anstieg der Kontraktionskraft wird nur durch eine kurze Phase des Abfalls zwischen 2 und 10 min p. appl. auf Werte von minimal 633.3 ± 208.2 mmHg/sec unterbrochen.

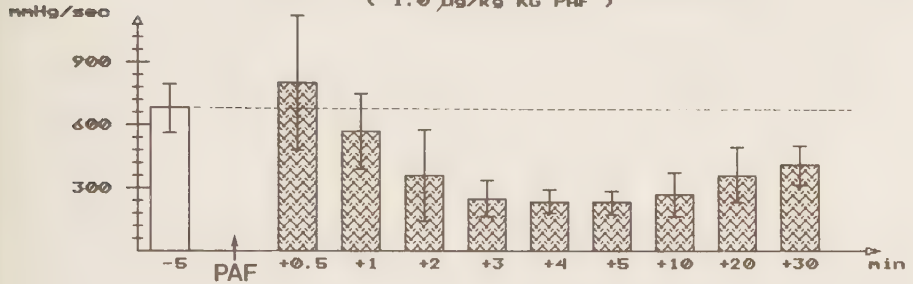
Siehe Tabelle 5 sowie Abbildung 8.

Abbildung 8

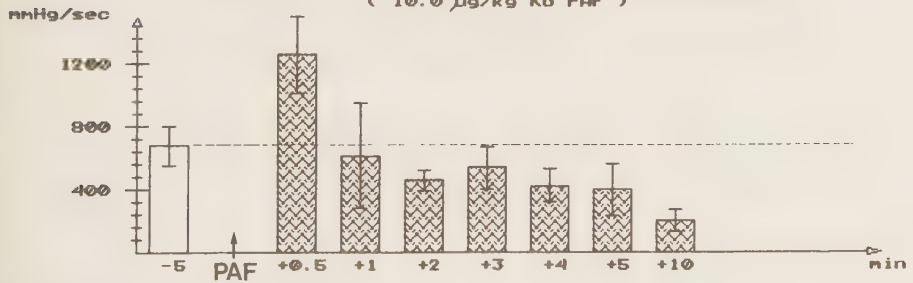
Linksventrikuläre dP/dt max.: Versuchsgruppe 1
($0.1 \mu g/kg$ KG PAF)



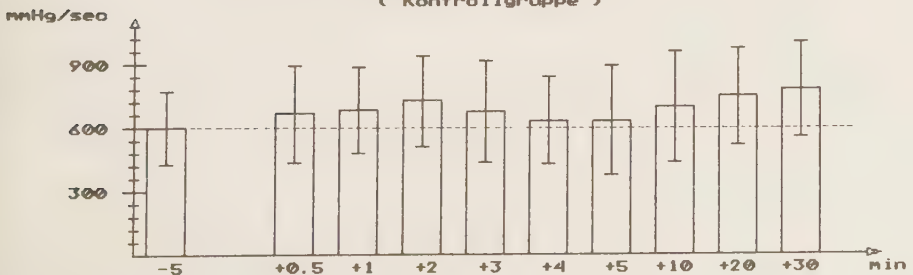
Linksventrikuläre dP/dt max.: Versuchsgruppe 2
($1.0 \mu g/kg$ KG PAF)



Linksventrikuläre dP/dt max.: Versuchsgruppe 3
($10.0 \mu g/kg$ KG PAF)



Linksventrikuläre dP/dt max.: Versuchsgruppe 4
(Kontrollgruppe)



Linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (mmHg / sec)

Tabelle 5

Versuchsgruppe 1 (erhält 0.1 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	533.3	500.0	476.7 _{a1}	508.3	515.0	546.7	541.7	591.7	625.0	646.7
+--SD	51.6	39.5	30.1	66.5	108.4	108.0	91.7	80.1	125.5	180.1
+--SE	21.1	16.1	12.3	27.1	44.3	44.1	37.5	32.7	51.2	73.5

Versuchsgruppe 2 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	683.3	808.3	571.7	361.7 _{a1}	251.7 _{a1}	235.0 _{a1}	230.0 _{a1}	271.7 _{a1}	363.3 _{a1}	413.3
+--SD	116.9	323.1	180.1	217.3	86.4	56.5	56.2	107.8	130.6	94.2
+--SE	47.7	131.9	73.5	88.7	35.3	23.1	23.0	44.0	53.3	38.4

Versuchsgruppe 3 (erhält 10.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10
$\bar{x}$	678.3	1258.3 _{a1}	616.7	458.3 _{a1}	538.3	425.0 _{a1}	396.7 _{a1}	201.7 _{a1}
+--SD	121.7	249.8	338.6	66.5	137.2	108.4	168.1	68.0
+--SE	49.7	102.0	138.2	27.1	56.0	44.3	68.6	27.7

Versuchsgruppe 4 (Kontrollgruppe) : n = 3

t (min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	600.0	666.7	683.3	726.7	676.7	633.3	634.3	700.0	750.0	783.3
+--SD	173.2	230.9	202.1	213.6	240.1	208.2	257.2	264.6	229.1	225.0
+--SE	100.0	133.3	116.7	123.3	138.6	120.2	148.5	152.8	132.3	130.2

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

3.3.1.7. Mittlerer Aortendruck (mmHg)

In der **Gruppe 1** bei einer PAF-Konzentration von 0.1 µg/kg KG fällt der mittlere Aortendruck von einem Ausgangswert von 53.5 ± 9.8 mmHg anfangs ab und ist 1 min p. appl. mit 47.0 ± 5.5 mmHg signifikant erniedrigt. Dann steigt der Aortendruck kontinuierlich geringfügig an. Im 10-Minuten-Wert ist mit 59.2 ± 7.0 mmHg sogar eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Vorwert zu bemerken. Am Ende des Versuchs ergibt sich als Mittelwert 59.7 ± 9.6 mmHg.

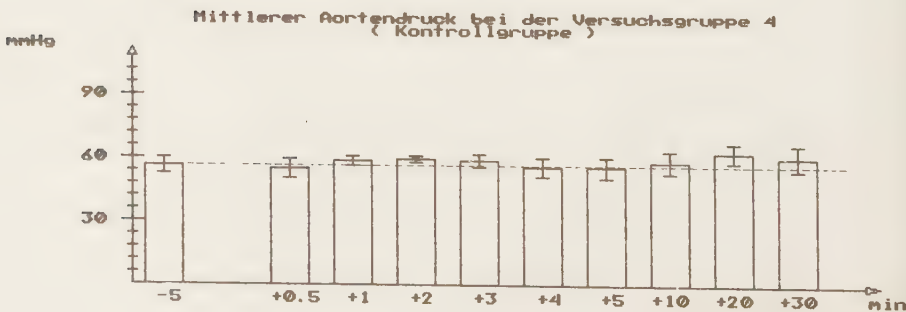
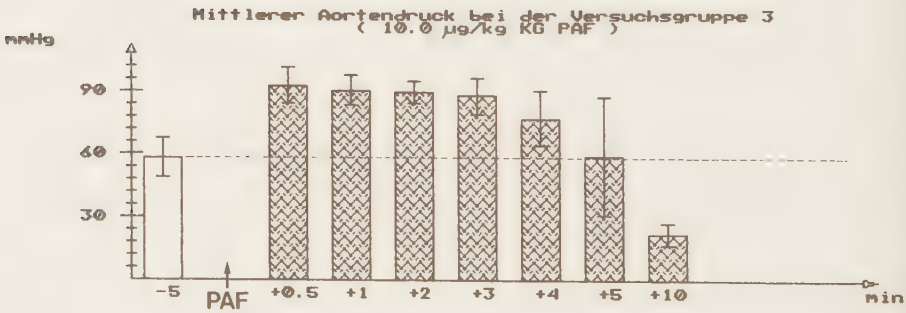
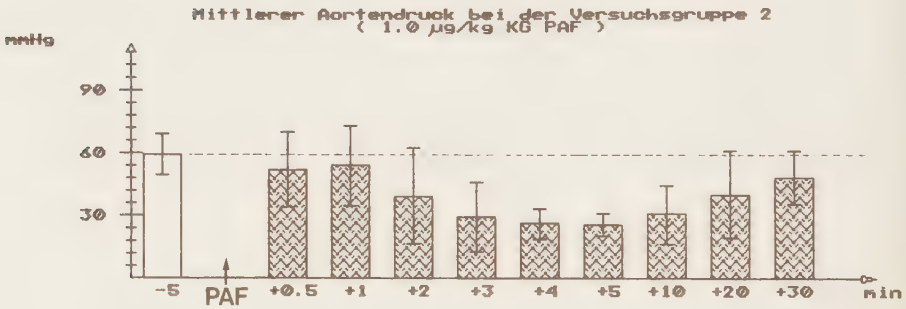
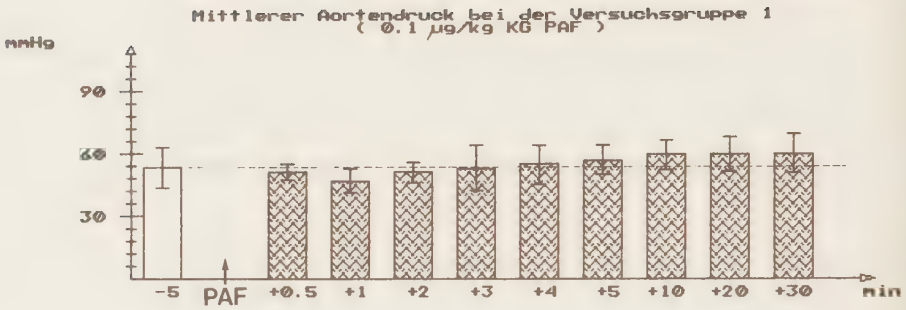
Ausgehend von einem Vorwert von 59.3 ± 9.6 mmHg sinkt in der **Gruppe 2**, die 1.0 µg/kg KG PAF bekommt, der Aortendruck zunächst geringfügig und pendelt sich 1 min nach der PAF-Applikation im Mittel auf 54.0 ± 19.3 mmHg ein. Dann fällt der Druck deutlich ab und ist im 3-Minuten-Wert (29.5 ± 16.6 mmHg) bereits signifikant erniedrigt. 5 min p. appl. erreicht der Aortendruck mit dem Wert 25.3 ± 5.3 mmHg seinen Tiefpunkt. Er steigt im weiteren Versuchsverlauf wieder an. 20 min p. appl. beträgt der mittlere Aortendruck 40.2 ± 20.4 mmHg, ist dabei immer noch gegenüber dem Vorwert signifikant erniedrigt. Zu Versuchsende (30 min nach der Injektion von PAF) liegt der Druck mit 48.3 ± 12.6 mmHg noch signifikant unter dem Vorwert.

In der **Gruppe 3** (10 µg/kg KG) wird ein Ausgangswert von 58.2 ± 9.3 mmHg festgestellt. Diesem Vorwert folgt eine signifikante Erhöhung zum 0.5-Minuten-Wert auf 92.7 ± 8.6 mmHg. Dann ist ein langsames Absinken des mittleren Aortendruckes zu beobachten. Doch bis 4 min p. appl. (77.0 ± 12.9 mmHg) bleibt der Druck noch signifikant erhöht gegenüber dem Vorwert. Im weiteren Verlauf fällt er sehr deutlich ab, 10 min nach der PAF-Applikation liegt er bei nur noch 21.8 ± 5.5 mmHg (signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert).

In der **Kontrollgruppe 4** ermittelt man 56.3 ± 3.8 mmHg als Ausgangswert. Der mittlere Aortendruck ändert sich im Laufe des Versuchs nur geringfügig. Im 30-Minuten-Wert zu Versuchsende ist jedoch mit 60.3 ± 5.9 mmHg ein höherer Wert als am Anfang festzustellen.

Siehe Tabelle 6 sowie Abbildung 9.

Abbildung 9



mittlerer Aortendruck (mmHg)

Tabelle 6

Versuchsgruppe 1 (erhält 0.1 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

(min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	53.5	51.0	47.0 _{a1}	50.8	52.8	54.7	56.7	59.2 _{a1}	59.5	59.7
+SD	9.8	3.7	5.5	5.2	10.9	9.6	7.3	7.0	8.5	9.6
+SE	4.0	1.5	2.3	2.1	4.5	3.9	3.0	2.9	3.5	3.9

Versuchsgruppe 2 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

(min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	59.3	51.8	54.0	39.3	29.5 _{a1}	26.2 _{a1}	25.3 _{a1}	30.5 _{a1}	40.2 _{a1}	48.3 _{a1}
+SD	9.6	17.8	19.3	23.1	16.6	7.0	5.3	13.9	20.4	12.6
+SE	3.9	7.3	7.9	9.4	6.8	2.9	2.2	5.7	8.3	5.2

Versuchsgruppe 3 (erhält 10 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

(min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10
$\bar{x}$	58.2	92.7 _{a1}	90.5 _{a1}	89.3 _{a1}	87.7 _{a1}	77.0 _{a1}	58.8	21.8 _{a1}
+SD	9.3	8.6	7.3	5.2	8.7	12.9	28.1	5.5
+SE	3.8	3.5	3.0	2.1	3.6	5.3	11.5	2.3

Versuchsgruppe 4 (Kontrollgruppe) : n = 3

(min)	-5	+0.5	+1	+2	+3	+4	+5	+10	+20	+30
$\bar{x}$	56.3	55.0	58.7	59.7	58.7	55.7	55.3	58.0	62.7	60.3
+SD	3.8	4.6	2.3	1.5	3.2	4.7	5.1	5.3	4.6	5.9
+SE	2.2	2.6	1.3	0.9	1.9	2.7	3.0	3.1	2.7	3.4

: signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

3.3.1.8. Herzminutenvolumen_{normiert} (ml/min/kg KG)

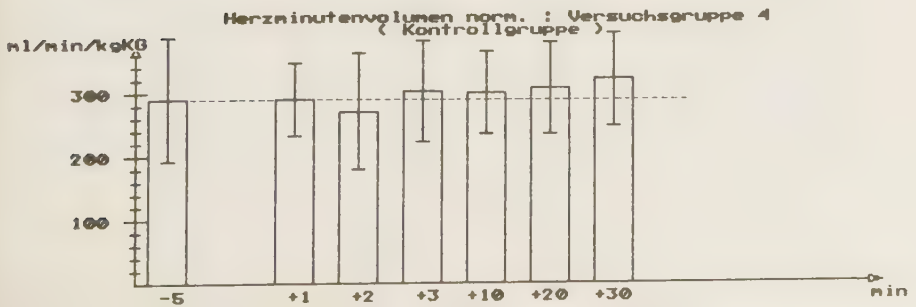
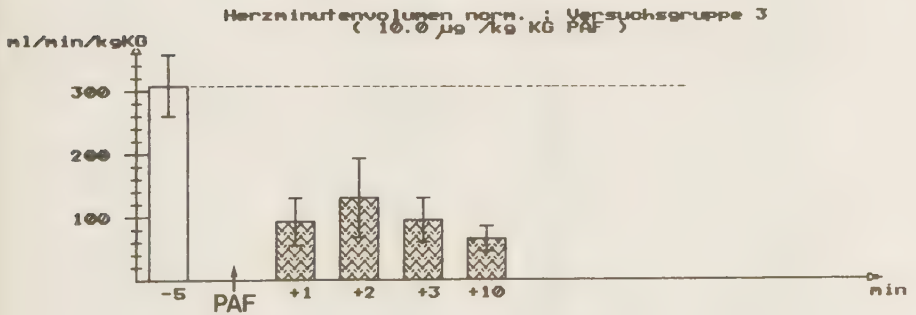
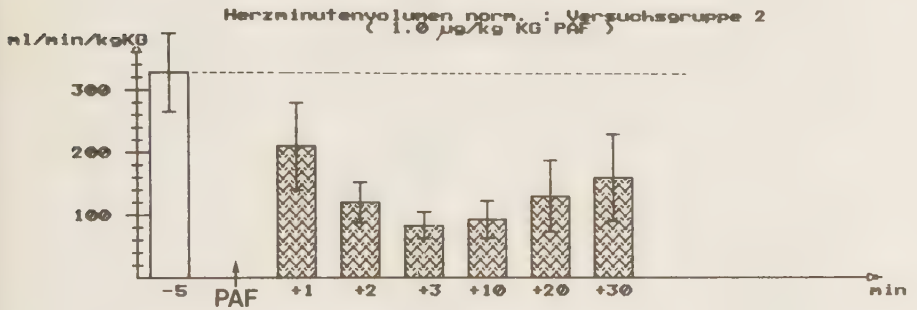
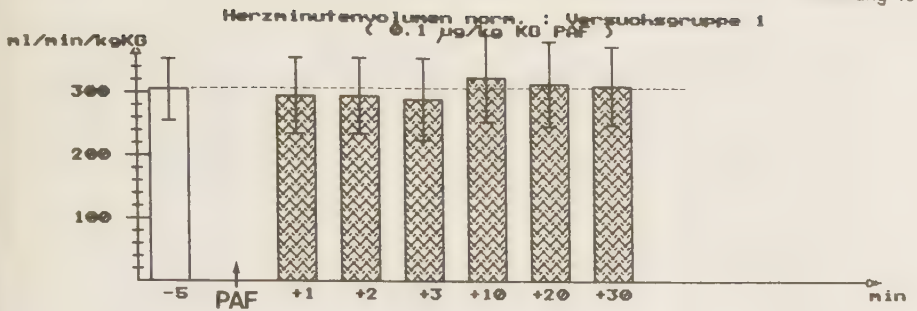
Der Vorwert in der **Versuchsgruppe 1**, die 0,1 µg/kg KG PAF erhält, liegt bei 305.3 +- 48.7 ml/min/kg KG. Das Herzminutenvolumen fällt geringfügig ab und erreicht im 3-Minuten-Wert 291.0 +- 65.9 ml/min/kg KG. Dann steigt es wieder und ist 10 min p. appl. mit 324.7 +- 69.0 ml/min/kg KG maximal. Zu Versuchsende beträgt das Herzminutenvolumen 313.3 +- 63.2 ml/min/kg KG. Statistisch signifikante Unterschiede sind nicht feststellbar.

In der **Versuchsgruppe 2** fällt das Herzminutenvolumen von 328.2 +- 62.7 ml/min/kg KG im Vorwert in den ersten 3 Minuten nach der Gabe von PAF deutlich ab und ist schon vom 1-Minuten-Wert an signifikant erniedrigt, verglichen mit dem Ausgangswert. So beträgt der 3-Minuten-Wert nur noch 83.7 +- 21.1 ml/min/kg KG. Das Herzminutenvolumen steigt dann wieder langsam an. Es erreicht 30 min p. appl. 160.8 +- 70.1 ml/min/kg KG, immer noch signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert.

Der Ausgangswert in der **Gruppe 3**, die 10 µg/kg KG PAF erhält, liegt bei 309.3 +- 48.0 ml/min/kg KG. Schon 1 min p. appl. kann bei 4/6 Tieren für das Herzminutenvolumen kein Wert mehr gewonnen werden, die restlichen 2 Tiere haben Werte von 120 bzw. 67 ml/min/kg KG. Im 2-Minuten-Wert ergibt sich als ein Mittel von 4 Versuchen (Bei den 2 übrigen Tieren wird kein Wert mehr angezeigt!) 130.5 +- 62.8 ml/min/kg KG. 3 min nach der PAF-Applikation liegt das normierte Herzminutenvolumen (wieder n = 6) bei 95.8 +- 34.4 ml/min/kg KG. Es erweist sich als signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert. 10 min p. appl. ist ein Mittelwert von 65.3 +- 19.7 ml/min/kg KG (n = 3) feststellbar.

In der **Kontrollgruppe 4** beträgt der Ausgangswert 289.7 +- 97.7 ml/min/kg KG. Es schwankt im Verlauf des Versuchs geringfügig, der Minimalwert wird 2 min p. appl. mit 271.3 +- 92.1 ml/min/kg KG ermittelt. Zu Versuchsende, 30 min p. appl., beträgt das Herzminutenvolumen_{normiert} 322.3 +- 73.5 ml/min/kg KG.

Siehe Tabelle 7 sowie Abbildung 10.



Herzminutenvolumen_{normiert} (ml/min/kg KG)**Versuchsgruppe 1** (erhält 0.1 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-5	+1	+2	+3	+10	+20	+30
$\bar{x}$	305.3	295.0	295.0	291.0	324.7	316.5	313.3
+SD	48.7	60.2	60.2	65.9	69.0	67.8	63.2
+SE	19.9	24.6	24.6	26.9	28.2	27.7	25.8

Versuchsgruppe 2 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6*

t (min)	-5	+1	+2	+3	+10	+20	+30
$\bar{x}$	328.2	209.8a ₁	121.0a ₁ n = 5	83.7a ₁	92.7a ₁	130.3a ₁	160.8a ₁
+SD	62.7	69.8	32.2	21.1	29.0	57.6	70.1
+SE	25.6	28.5	14.4	8.6	11.8	23.5	28.6

Versuchsgruppe 3 (erhält 10.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6*

t (min)	-5	+1	+2	+3	+10
$\bar{x}$	309.3	93.5a ₁ n = 2	130.5a ₁ n = 4	95.8a ₁	65.3a ₁ n = 3
+SD	48.0	37.5	62.8	34.4	19.7
+SE	19.6	26.5	31.4	14.1	11.4

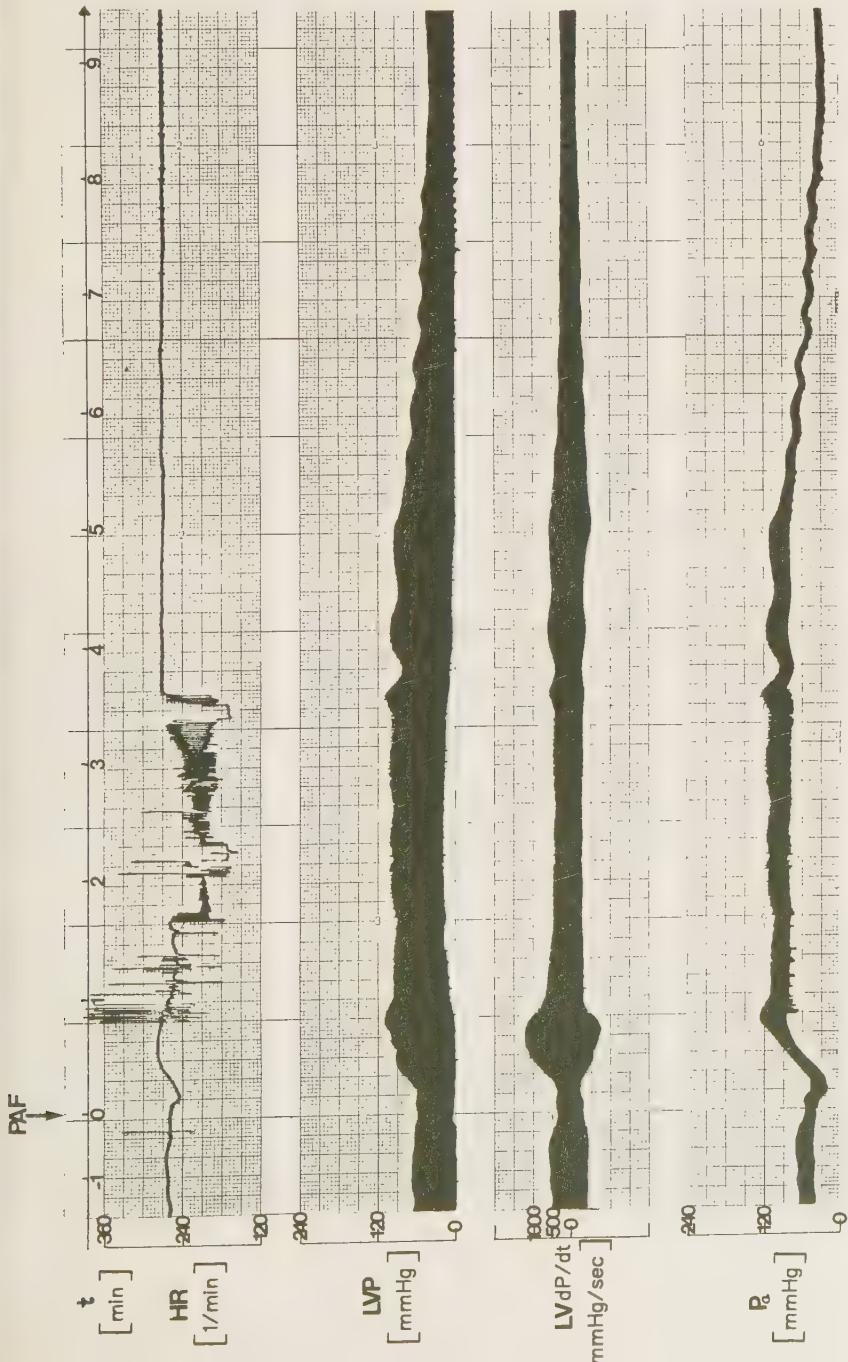
Versuchsgruppe 4 (Kontrollgruppe) : n = 3

t (min)	-5	+1	+2	+3	+10	+20	+30
$\bar{x}$	289.7	289.7	271.3	303.0	300.3	309.3	322.3
+SD	97.7	57.5	92.1	80.6	65.6	72.7	73.5
+SE	56.4	33.2	53.1	46.5	37.9	42.0	42.4

* falls nicht anders angegeben

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

Abbildung 11 zeigt eine Originalregistrierung aus der Versuchsgruppe 3:



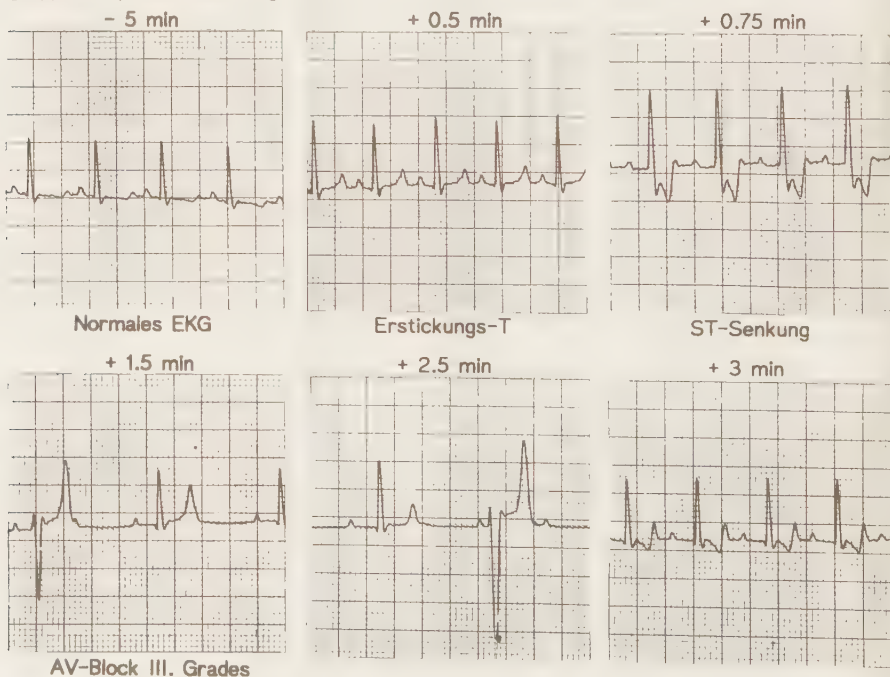
3.3.1.9. EKG-Auswertung

In der **Versuchsgruppe 1** sowie in der **Versuchsgruppe 4** (Kontrollgruppe) sind während des Versuchs keine EKG-Veränderungen zu erkennen.

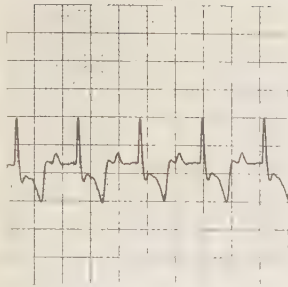
Dagegen in der **Versuchsgruppe 2**, die $1.0 \mu\text{g/kg KG}$ PAF erhält, werden in der Zeit bis einschließlich 3 min p. appl. von PAF folgende Veränderungen festgestellt:
Bei 3 von 6 Tieren treten ST-Senkungen auf, bei 3 von 6 Tieren ist eine erhöhte T-Welle festzustellen. Bei 1 von 6 Tieren kommt es zu atrioventrikulären Überleitungsstörungen, ansonsten fehlen Rhythmusstörungen.

Deutlich ausgeprägte EKG-Veränderungen findet man in der **Versuchsgruppe 3**, die $10 \mu\text{g/kg KG}$ PAF erhält. So zeigen alle 6 Tiere 2 min nach der Applikation von PAF atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Blöcke 3. Grades), die bis 5 min p. appl. wieder verschwunden sind. Bei 4 von 6 Tieren kommt es, beginnend 1 min p. appl. , zum Auftreten von ST-Senkungen. Bei 4 von 6 Tieren werden ab 2 min p. appl. erhöhte T-Wellen beobachtet.

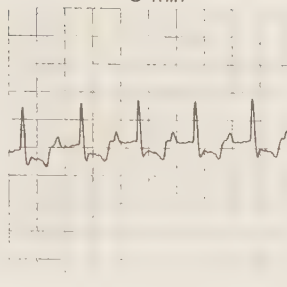
Abbildung 12 zeigt Ausschnitte einer EKG-Originalregistrierung aus der **Versuchsgruppe 3** (jeweils Ableitung AVL).



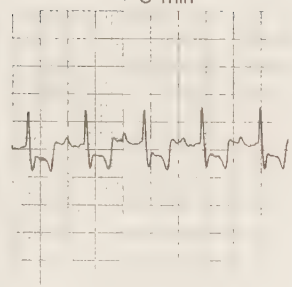
+ 4 min



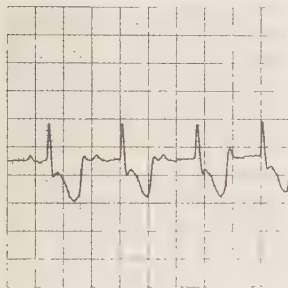
+ 5 min



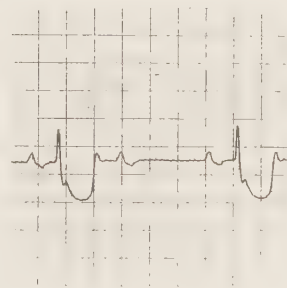
+ 8 min



+ 15 min



+ 20 min



3.3.2. Versuchsreihe 2

3.3.2.1. Herzfrequenz (1/min)

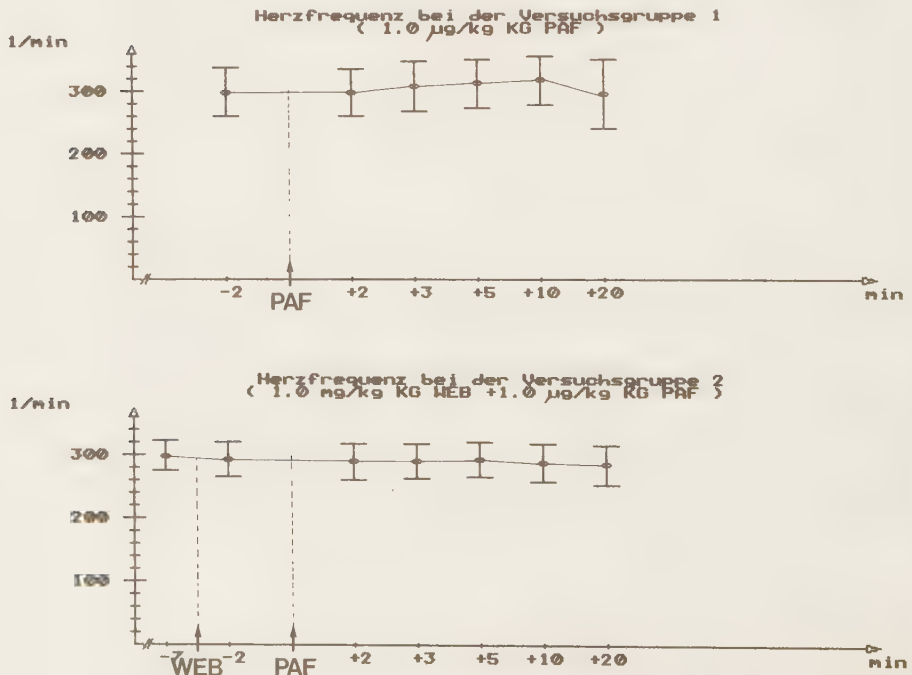
Die Herzfrequenz in der **Versuchsgruppe 1** (erhält nur PAF in einer Dosis von $1.0 \mu\text{g/kg KG}$) verhält sich analog den Ergebnissen der Versuchsgruppe 2 in der Versuchsreihe 1. Der Vorwert hier liegt bei 299.3 ± 39.1 Schlägen/min. Die Herzfrequenz sinkt zunächst geringfügig nach der Applikation von PAF, im 2-Minuten-Wert beträgt sie 298.3 ± 37.8 Schläge/min. Dann steigt sie kontinuierlich an. 5 min p. appl. werden 312.3 ± 38.1 Schläge/min ermittelt, 10 min p. appl. ist die Frequenz sogar mit 318.0 ± 38.7 Schlägen/min signifikant erhöht gegenüber dem Vorwert. Schließlich fällt die Herzfrequenz wieder ab, und 20 min p. appl. liegt sie bei 296.3 ± 55.6 Schlägen/min.

In der **Versuchsgruppe 2**, die neben PAF auch den PAF Antagonisten WEB 2086 erhält, beträgt der Ausgangswert 299.0 ± 24.1 Schläge/min. Nach der Applikation von WEB sinkt die Herzfrequenz geringfügig auf 293.2 ± 27.6 Schläge/min. Im weiteren Verlauf ändert sich die Herzfrequenz nur geringfügig, ein Anstieg über den Ausgangswert hinaus ist nicht zu beobachten. 5 min nach der Applikation von PAF wird ein Wert von 292.8 ± 27.2 Schlägen/min ermittelt. Die Frequenz fällt leicht ab, und 20 min p. appl. beträgt sie 285.0 ± 31.6 Schläge/min.

Zwischen der Versuchsgruppe 1 und der Versuchsgruppe 2 sind keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar.

Siehe Tabelle 8 und Abbildung 13.

Abbildung 13



Herzfrequenz (1/min)

Tabelle 8

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	299.3	298.3	308.0	312.3	318.0 _{a1}	296.3
+SD	39.1	37.8	40.8	38.1	38.7	55.6
+SE	16.0	15.4	16.7	15.6	15.8	22.7

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min u. 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	299.0	293.2	289.8	290.6	292.8	288.0	285.0
+SD	24.1	27.6	29.4	28.4	27.2	30.1	31.6
+SE	10.8	12.3	13.1	12.7	12.2	13.5	14.1

_{a1} : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

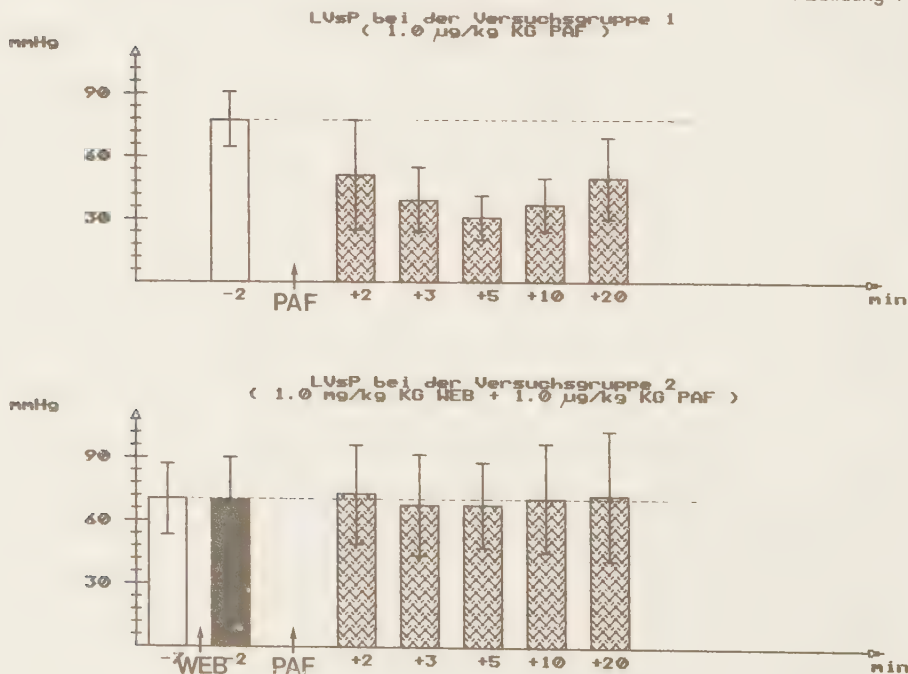
3.3.2.2. Linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg)

Der linksventrikuläre systolische Druck in der **Versuchsgruppe 1** sinkt von einem Ausgangswert von 77.8 ± 12.9 mmHg nach der Applikation von PAF deutlich ab. Die Änderungen des Drucks sind identisch den Druckänderungen, die in der Versuchsgruppe 2 der Versuchsreihe 1 auftreten. So wird 2 min p. appl. der signifikant erniedrigte Wert von 51.0 ± 26.4 mmHg ermittelt. Der linksventrikuläre systolische Druck fällt dann noch weiter ab, und 5 min p. appl. wird mit 31.2 ± 10.5 mmHg das Minimum erreicht. Im weiteren Verlauf steigt der Druck wieder an, doch auch 20 min nach der PAF-Applikation beträgt der Druck nur 49.7 ± 19.7 mmHg und ist damit noch signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert.

In der **Versuchsgruppe 2** beträgt der 1. Vorwert 70.4 ± 17.1 mmHg. Nach der Gabe des PAF-Antagonisten ändert sich der Druck nur wenig, der 2. Vorwert liegt bei 70.2 ± 20.3 mmHg. Nach der Applikation von PAF steigt der Wert zunächst geringfügig an auf 72.6 ± 24.0 im 2-Minuten-Wert und fällt dann ab auf 67.6 ± 24.3 mmHg. Im weiteren Versuchsverlauf ist wieder ein geringfügiges Ansteigen des Drucks zu beobachten. Er beträgt 20 min p. appl. 72.0 ± 30.8 mmHg. Statistisch signifikante Unterschiede zu den Vorwerten können zu keiner Zeit festgestellt werden. Zwischen den beiden Versuchsgruppen besteht im 5-Minuten-Wert sowie im 10-Minuten-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied, das Signifikanzniveau liegt bei 1 %.

Siehe Tabelle 9 und Abbildung 14.

Abbildung 14



Linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg)

Tabelle 9

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	77.8	51.0 _{a1}	39.3 _{a1}	31.2 _{a1}	36.7 _{a1}	49.7 _{a1}
+SD	12.9	26.4	15.5	10.5	12.8	19.7
+SE	5.3	10.8	6.3	4.3	5.2	8.1

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	70.4	70.2	72.6	67.6	67.6 _{b2}	71.0 _{b2}	72.0
+SD	17.1	20.3	24.0	24.3	20.5	25.8	30.8
+SE	7.6	9.1	10.8	10.9	9.2	11.6	13.8

 a_1 : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$
 b_2 : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.01$

3.3.2.3. Linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit = Kontraktilität (mmHg/sec)

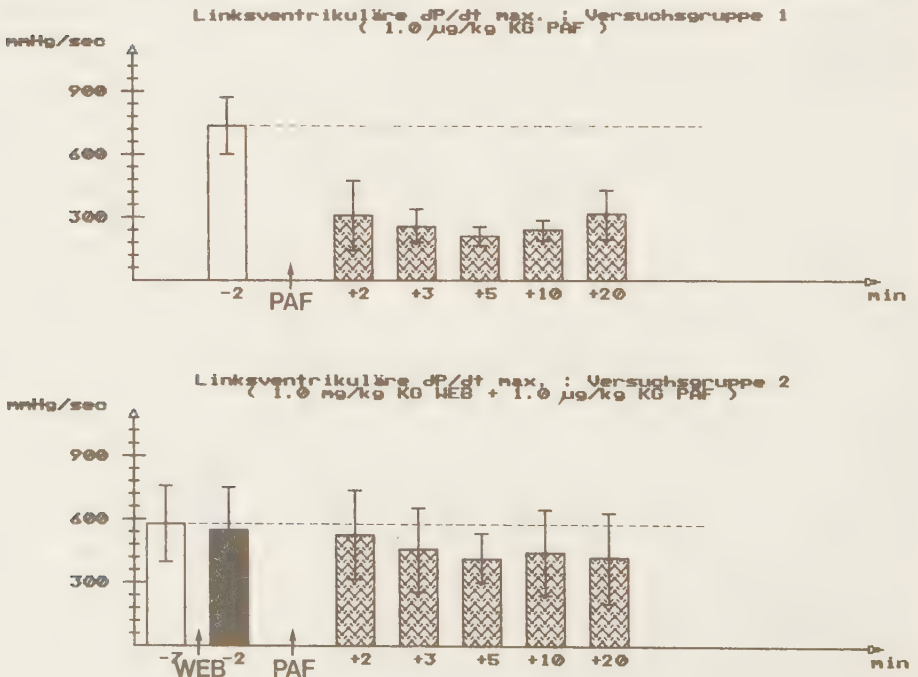
In der **Versuchsgruppe 1** fällt die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit von 738.3 $\pm$ 135.0 mmHg/sec im Vorwert nach der Gabe von PAF deutlich ab. Sie beträgt 2 min p. appl. 308.3 $\pm$ 162.5 mmHg/sec und ist damit signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert. Sie sinkt noch weiter ab, der Minimalwert von 208.3 $\pm$ 44.5 mmHg/sec wird 5 min p. appl. erreicht. Dann steigt die Druckanstiegsgeschwindigkeit wieder an. Sie ist jedoch noch im 20-Minuten-Wert (313.3 $\pm$ 117.8 mmHg/sec) signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert.

In der **Versuchsgruppe 2** beträgt die Druckanstiegsgeschwindigkeit anfangs 580 $\pm$ 178.9 mmHg/sec. Sie fällt nach der Gabe des PAF-Antagonisten auf 546.0 $\pm$ 202.7 mmHg/sec. Nach der Applikation von PAF ist ein weiteres langsames Absinken zu bemerken. 2 min p. appl. beträgt sie 526.0 $\pm$ 213.0 mmHg/sec, der 3-Minuten-Wert ist mit 456.0 $\pm$ 199.2 mmHg/sec bereits signifikant gegenüber dem 1. Vorwert erniedrigt. 5 min p. appl. werden 416.0 $\pm$ 115.2 mmHg/sec ermittelt. Dann steigt die Kontraktilität an, sie fällt dann wieder ab und 20 min p. appl. liegt sie schließlich bei 420.0 $\pm$ 213.2 mmHg.

Die Werte in der Versuchsgruppe 2 sind 5 min p. appl. und 10 min p. appl. signifikant gegenüber den Werten der Gruppe 1 erhöht. Das Signifikanzniveau liegt bei 1 %.

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 15.

Abbildung 15



Linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (mmHg/sec)

Tabelle 10

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	738.3	308.3a ₁	258.3a ₁	208.3a ₁	238.3a ₁	313.3a ₁
+SD	135.0	162.5	80.1	44.5	51.2	117.8
+SE	55.1	66.4	32.7	18.2	20.9	48.1

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	580.0	546.0	526.0	456.0a ₁	416.0a ₁ b ₂	446.0a ₁ b ₂	420.0a ₁
+SD	178.9	202.7	213.0	199.2	115.2	201.4	213.2
+SE	80.0	90.6	95.3	89.1	51.5	90.1	95.3

 a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

 b₂ : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.01$

3.3.2.4. Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)

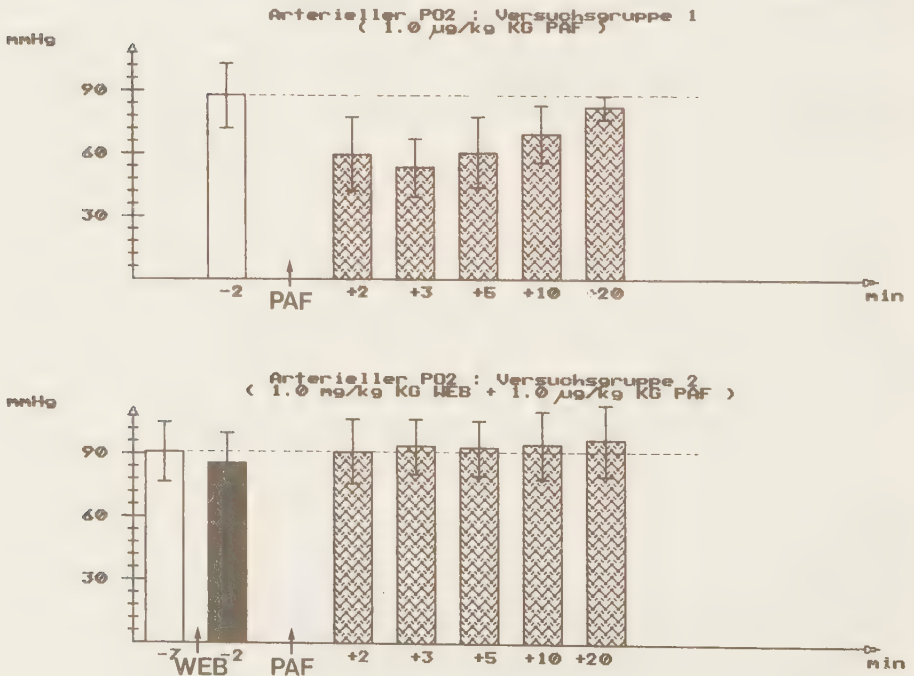
In der **Versuchsgruppe 1** liegt der Vorwert des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks bei 87.8 ± 15.3 mmHg. Nach der Gabe von PAF fällt er ab und beträgt 2 min p. appl. 59.6 ± 17.5 mmHg (signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert). Der niedrigste Wert wird mit 53.1 ± 14.2 mmHg ($n = 5$) 3 min p. appl. ermittelt. Im weiteren Verlauf steigt der PO_2 an. 5 min p. appl. ist er mit 60.5 ± 16.7 mmHg noch signifikant erniedrigt verglichen mit dem Ausgangswert. Zu Ende des Versuchs, 20 min p. appl., werden 81.7 ± 5.6 mmHg erreicht.

Ausgehend von einem Wert von 91.2 ± 14.3 mmHg sinkt in der **Versuchsgruppe 2** der PO_2 , nachdem der PAF-Antagonist verabreicht wurde, auf 85.7 ± 13.9 mmHg ($n = 4$). Nach der Gabe von PAF sind während des Versuchs keine statistisch signifikanten Änderungen des arteriellen PO_2 feststellbar. Es ist lediglich eine leicht ansteigende Tendenz zu beobachten. So beträgt der PO_2 im 10-Minuten-Wert 94.4 ± 16.0 mmHg, im 20-Minuten-Wert 96.7 ± 17.2 mmHg.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen ergeben sich 3, 5 und 10 min p. appl. . Dabei hat die Versuchsgruppe 2 deutlich höhere PO_2 -Werte.

Siehe Tabelle 11 und Abbildung 16.

Abbildung 16



Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)

Tabelle 11

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6*

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	87.8	59.6 _{a1}	53.1 _{a1} n = 5	60.5 _{a1}	69.3	81.7
+SD	15.3	17.5	14.2	16.7	13.4	5.6
+SE	6.3	7.2	6.4	6.8	5.5	2.3

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5*

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	91.2	85.7 n = 4	91.3	93.7 _{b2}	93.0 _{b2}	94.4 _{b1}	96.7
+SD	14.3	13.9	15.6	13.3	13.0	16.0	17.2
+SE	6.4	7.0	7.0	5.9	5.8	7.1	7.7

* falls nicht anders angegeben

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$ b₁, b₂ : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.05$, $\alpha = 0.01$

3.3.2.5. Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

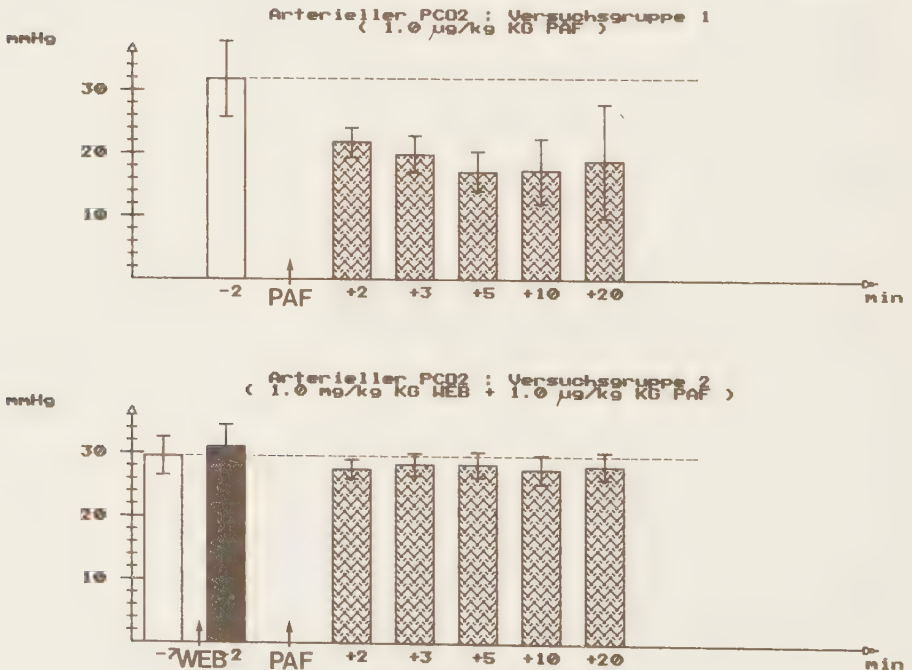
Der Kohlendioxidpartialdruck nimmt in der **Versuchsgruppe 1** von 31.8 ± 6.1 mmHg im Ausgangswert nach Applikation von PAF deutlich ab und ist bereits ab 2 min p. appl. signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert. So beträgt der 2-Minuten-Wert 21.7 ± 2.4 mmHg. 5 min p. appl. wird der niedrigste Wert von 17.1 ± 3.1 mmHg erreicht. Dann steigt der PCO_2 leicht wieder an, und 20 min p. appl. wird ein Wert von 18.8 ± 8.9 mmHg ermittelt.

Der PCO_2 in der **Versuchsgruppe 2** steigt, ausgehend von 29.6 ± 2.9 mmHg, nach Gabe des Antagonisten WEB 2086 auf 31.1 ± 3.5 mmHg an ($n = 4$). 2 min nach der PAF- Applikation wird ein leicht erniedrigter Wert von 27.6 ± 1.6 mmHg ermittelt. Insgesamt gesehen ändert sich im Versuch der CO_2 -Partialdruck nur kaum. So beträgt er am Ende im 20-Minuten-Wert 28.2 ± 2.2 mmHg.

Die Werte in der Versuchsgruppe 2 liegen 2, 3, 5 und 10 min p. appl. statistisch signifikant über den Werten in der Versuchsgruppe 1.

Siehe Tabelle 12 und Abbildung 17.

Abbildung 17



Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (mmHg)

Tabelle 12

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	31.8	21.7 _{a1}	19.9 _{a1}	17.1 _{a1}	17.2 _{a1}	18.8 _{a1}
+SD	6.1	2.4	2.9	3.1	5.2	8.9
+SE	2.5	1.0	1.2	1.3	2.1	3.7

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5*

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	29.6	31.1 _{n = 4}	27.6 _{b2}	28.3 _{b2}	28.3 _{b2}	27.6 _{b1}	28.2
+SD	2.9	3.5	1.6	1.8	2.0	2.2	2.2
+SE	1.3	1.8	0.7	0.8	0.9	1.0	1.0

* falls nichts anderes angegeben

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$ b₁, b₂ : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.05$, $\alpha = 0.01$

3.3.2.6. Arterieller pH-Wert

In der **Versuchsgruppe 1** ermittelt man als Ausgangswert 7.51 ± 0.067 . Nach der Gabe von PAF erhöht er sich auf 7.59 ± 0.078 im 2-Minuten-Wert bzw. 7.60 ± 0.086 im 3-Minuten-Wert (jeweils $n = 5$) und fällt dann ab. 10 min p. appl. werden 7.49 ± 0.064 im Mittel gemessen, und 20 min p. appl. ist der pH-Wert mit 7.31 ± 0.096 schließlich signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert.

Der 1. Vorwert in der **Versuchsgruppe 2** liegt bei 7.47 ± 0.078 . Der pH-Wert erhöht sich nach Gabe von WEB 2086 leicht auf 7.48 ± 0.117 ($n = 4$) und steigt nach der Applikation von PAF geringfügig. So beträgt der 2-Minuten-Wert 7.52 ± 0.055 . Im weiteren Versuchsverlauf sind leichte Schwankungen des pH-Werts zu beobachten, 20 min p. appl. liegt der mittlere pH-Wert bei 7.49 ± 0.088 .

Im 20-Minuten-Wert wird in der Versuchsgruppe 2 ein signifikant höherer Wert als in der Versuchsgruppe 1 ermittelt. Im Übrigen werden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Siehe Tabelle 13.

Tabelle 13

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 $\mu\text{g/kg}$ KG PAF z. Z. 0 min) : $n = 6^*$

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	7.51	7.59 $n = 5$	7.60 $n = 5$	7.58	7.49	7.31 _{a1}
$\pm$ -SD	0.067	0.078	0.086	0.081	0.064	0.096
$\pm$ -SE	0.027	0.035	0.039	0.033	0.026	0.039

Versuchsgruppe 2

(1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 $\mu\text{g/kg}$ KG PAF z. Z. 0 min) : $n = 5^*$

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	7.47	7.48 $n = 4$	7.52	7.52	7.49	7.52	7.49 _{b2}
$\pm$ -SD	0.078	0.117	0.055	0.064	0.057	0.082	0.088
$\pm$ -SE	0.035	0.059	0.025	0.029	0.026	0.037	0.039

* falls nichts anderes angegeben

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

b₂ : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.01$

3.3.2.7. Arterieller aktueller Bikarbonatgehalt (mmol/l)

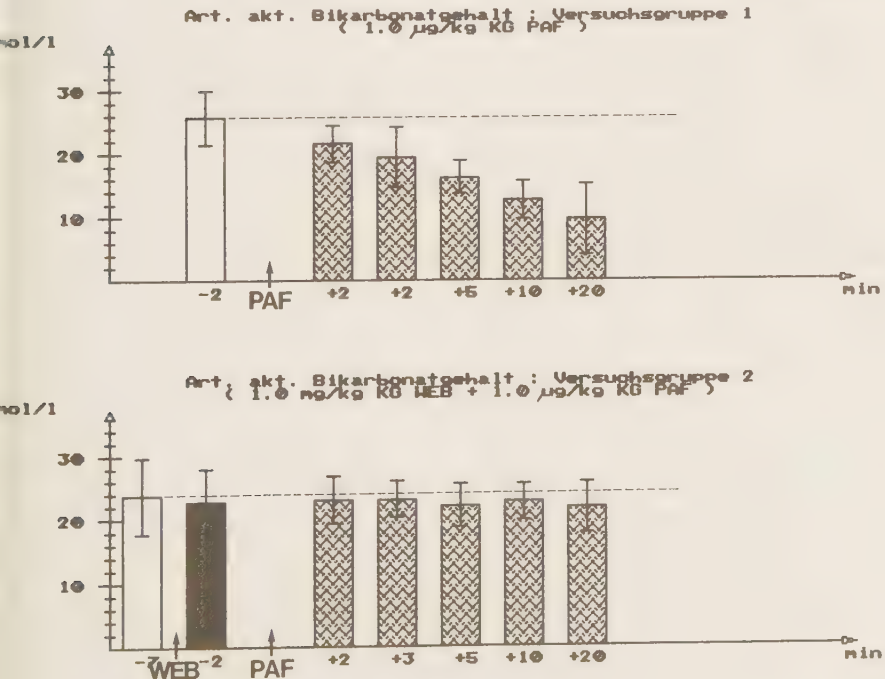
Der aktuelle Bikarbonatgehalt nimmt in der **Versuchsgruppe 1** von im Mittel 25.8 ± 4.2 mmol/l nach der Gabe von PAF ab. Er ist bereits 2 min p. appl. mit 21.7 ± 2.9 mmol/l ($n = 5$) signifikant erniedrigt gegenüber dem Vorwert und sinkt weiter ab. 10 min p. appl. werden 12.8 ± 3.1 mmol/l ermittelt, der 20-Minuten-Wert beträgt nur noch 9.7 ± 5.7 mmol/l.

In der **Versuchsgruppe 2** verändert sich der aktuelle Bikarbonatgehalt während des Versuchs kaum. Er beträgt im Ausgangswert 23.8 ± 5.9 mmol/l und am Ende, 20 min nach der Applikation von PAF, beträgt er 21.7 ± 4.0 mmol/l.

Der Bikarbonatgehalt der Versuchsgruppe 2 ist gegenüber der Versuchsgruppe 1 sowohl im 5-Minuten-Wert als auch im 10- und 20-Minuten-Wert signifikant erhöht.

Siehe Tabelle 14 und Abbildung 18.

Abbildung 18.



Aktueller arterieller Bikarbonatgehalt (mmol/l)

Tabelle 1

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 6*

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	25.8	21.7 _{a1} n = 5	19.6 _{a1} n = 5	16.4 _{a1}	12.8 _{a1}	9.7 _{a1}
+SD	4.2	2.9	4.1	2.6	3.1	5.7
+SE	1.7	1.3	1.8	1.1	1.3	2.3

Versuchsgruppe 2

(erhält 1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : n = 5*

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	23.8	22.9 n = 4	23.0	23.1	22.1 _{b2}	22.7 _{b2}	21.7 _{b2} n = 4
+SD	5.9	5.2	3.8	2.9	3.4	2.8	4.0
+SE	2.7	2.6	1.7	1.3	1.5	1.3	2.0

* falls nichts anderes angegeben

a₁ : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$ b₂ : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.01$

3.3.2.8. Arterieller Base Excess (mmol/l)

Der arterielle Base Excess beträgt in der **Versuchsgruppe 1** im Ausgangswert 4.8 ± 4.5 mmol/l . Er fällt nach der Applikation von PAF kontinuierlich ab. Schon 3 min p. appl. ist er mit 2.0 ± 5.1 mmol/l ($n = 5$) signifikant gegenüber dem Vorwert erniedrigt. Im 10-Minuten-Wert beträgt er -6.6 ± 2.6 mmol/l und am Ende, 20 min p. appl., beträgt er -13.9 ± 6.3 mmol/l.

In der **Versuchsgruppe 2** verändert sich der Mittelwert des arteriellen Base Excess während des Versuchs nur geringfügig bei hohen Standardabweichungen. So werden anfangs 0.9 ± 5.8 mmol/l ermittelt, 2 min nach der PAF-Verabreichung beträgt der Base Excess 2.5 ± 4.4 mmol/l. Der 10-Minuten-Wert liegt bei 2.3 ± 4.3 mmol/l und der 20-Minuten-Wert bei 0.5 ± 5.0 mmol/l. Statistisch signifikante Unterschiede zum Ausgangswert sind zu keinem Zeitpunkt feststellbar.

Der arterielle Base Excess in der Versuchsgruppe 2 ist sowohl 10 min p. appl. als auch 20 min p. appl. signifikant erhöht gegenüber dem Wert in der Versuchsgruppe 1.

Siehe Tabelle 15.

Tabelle 15

Versuchsgruppe 1 (erhält 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : $n = 6^*$

t (min)	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	4.8	3.4 $n = 5$	2.0 a_1 $n = 5$	-0.6 a_1	-6.6 a_1	-13.9 a_1
$\pm$ -SD	4.5	4.1	5.1	3.5	2.6	6.3
$\pm$ -SE	1.8	1.8	2.3	1.4	1.1	2.6

Versuchsgruppe 2

(1.0 mg/kg KG WEB z. Z. -5 min und 1.0 µg/kg KG PAF z. Z. 0 min) : $n = 5^*$

t (min)	-7	-2	+2	+3	+5	+10	+20
$\bar{x}$	0.9	1.5 $n = 4$	2.5	2.2	1.1	2.3 b_2	0.5 b_2
$\pm$ -SD	5.8	7.1	4.4	3.9	4.1	4.3	5.0
$\pm$ -SE	2.5	3.5	2.0	1.8	1.8	1.9	2.2

* falls nichts anderes angegeben

a_1 : signifikant zum Vorwert mit $\alpha = 0.05$

b_2 : signifikant zur Versuchsgruppe 1 mit $\alpha = 0.01$

3.3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.3.1. Versuchsreihe 1

Betrachtet man die **Versuchsgruppe 1**, so zeigt PAF in der Dosis von 0.1 µg/kg KG nur einen geringfügigen, kurzanhaltenden Effekt: Der linksventrikuläre systolische Druck, der mittlere Aortendruck sowie die linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit sind 1 min nach der PAF-Applikation geringfügig, jedoch signifikant zum Vorwert, erniedrigt. Die Herzfrequenz bleibt unbeeinflusst, und auch am Herzminutenvolumen sind keine Veränderungen meßbar. Am EKG sind ebenfalls keine Veränderungen festzustellen.

Verabreicht man 1.0 µg/kg KG PAF wie in der **Versuchsgruppe 2**, so entwickelt sich nach kurzem, nicht signifikanten Anstieg der Kontraktilität, bei dem die anderen hämodynamischen Parameter jedoch nicht erhöht sind, ein sehr ausgeprägter Abfall des linksventrikulären systolischen Drucks und der Kontraktilität sowie damit korreliert des mittleren Aortendrucks. 4 - 5 min nach der Applikation von PAF werden die tiefsten Werte, bei den Drücken um mehr als 50 % der Ausgangsdrücke, bei der Kontraktilität um 2/3 des Ausgangswerts erniedrigt, erreicht. Von da an steigen die Drücke und die Kontraktilität wieder kontinuierlich an. Außerdem nimmt das Herzminutenvolumen signifikant um ca. 75 % des Vorwerts ab. Es steigt zwar 10 min p. appl. wieder leicht an, doch auch am Ende des Versuchs beträgt das Herzminutenvolumen nur ca. 50 % des Ausgangswerts. Die Herzfrequenz bleibt unverändert. Am EKG sind nicht bei allen Tieren Veränderungen zu sehen. So werden bei 3 von 6 Tieren ST-Senkungen beobachtet.

Die Gabe von PAF in Dosen von 10.0 µg/kg KG (**Versuchsgruppe 3**) wirkt in allen untersuchten Fällen tödlich. Nach durchschnittlich 19.7 ± 4.1 min p. appl. kommt es unter den vorliegenden Bedingungen zur elektromechanischen Entkopplung, es sind keine Drücke mehr feststellbar.

Dabei wird nach der Applikation von PAF ein komplexer Mechanismus in Gang gesetzt: Zunächst kommt es in einer ersten Phase zu einer Erhöhung des linksventrikulären systolischen Drucks sowie damit korreliert des mittleren Aortendrucks, die in der ersten Minute p. appl. ihren Höhepunkt hat. Dabei steigert sich der Druck im linken Ventrikel fast um 50 % des Ausgangswerts. Ebenso erhöht sich die linksventrikuläre Kontraktilität kurzzeitig (0.5 min p. appl.) fast um das Doppelte. Daneben ist zur gleichen Zeit ein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks zu beobachten, der 2 min p. appl. maximal ist.

Dagegen sinkt das Herzminutenvolumen zur gleichen Zeit auf sehr niedrige Werte ab, in einigen Fällen ist es kurzfristig nicht mehr meßbar.

Die Herzfrequenz sinkt nach einem vorübergehenden, wenig ausgeprägten Anstieg 0.5 min p. appl. deutlich ab, 1 min p. appl. ist sie um ca. 20 % erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert.

Auch im EKG zeigen sich Veränderungen : Neben ST-Senkungen und erhöhten T-Wellen ist vor allem das Auftreten von atrioventrikulären Überleitungsstörungen (AV-Blöcke 3. Grades) ca. 2 min p. appl. von Bedeutung.

Dann kommt es in einer 2. Phase zum Abfall fast aller Werte. Der systolische linksventrikuläre Druck, der mittlere Aortendruck und die linksventrikuläre Kontraktilität sinken mehr und mehr ab, ebenso das Herzminutenvolumen. Die Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks nimmt ab, sie ist 5 min p. appl. zu vernachlässigen. Die Herzfrequenz, die sich vorübergehend 5 min p. appl. auf Ausgangsniveau gebessert hat, verlangsamt sich zunehmend. Dem entspricht auch das Verschwinden der atrioventrikulären Überleitungsstörungen im EKG.

3.3.3.2. Versuchsreihe 2

In der **Versuchsgruppe 1**, die 1.0 µg/kg KG PAF erhält, werden die gleichen hamodynamischen Veränderungen festgestellt, wie schon für die Versuchsgruppe 2 der Versuchsreihe 1 (die verabreichte PAF-Dosis beträgt ebenfalls 1.0 µg/kg KG) beschrieben. So kommt es auch hier zu einem ausgeprägten, aber reversiblen systemischen Blutdruckabfall sowie zur Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität.

Darüberhinaus wird ein statistisch signifikanter Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks beobachtet, 3 min p. appl. wird nur noch 53.1 ± 14.2 mmHg (niedrigster Wert während des Versuchs) ermittelt. Auch der Kohlendioxidpartialdruck nimmt nach der Applikation von PAF deutlich ab.

Der arterielle pH-Wert erhöht sich anfangs bis einschließlich 3 min p. appl. leicht, dann aber fällt er ab. 20 min p. appl. schließlich werden im Mittel nur 7.31 ± 0.096 gemessen.

Auch der arterielle aktuelle Bikarbonatgehalt fällt nach der Gabe von PAF, statistisch signifikant, kontinuierlich ab. Ebenso ist unter PAF eine Abnahme des arteriellen Base Excess festzustellen.

Den Tieren der **Versuchsgruppe 2** werden 5 min vor der Applikation von PAF (1.0 $\mu\text{g/kg KG}$) der PAF-Antagonist WEB 2086 in einer Dosis von 1.0 mg/kg KG verabreicht. Sowohl was die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und linksventrikulärer Druck angeht als auch bezüglich der Blutgase und des Säure-Basen-Haushalts sind nach der Applikation von PAF keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten. Mit Ausnahme der Werte der linksventrikulären Kontraktilität, die im Verlaufe des Versuchs um fast 30 % abnehmen, können für alle anderen Parameter statistisch signifikante Unterschiede zu den Vorwerten zu keiner Zeit festgestellt werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden in erster Linie die Wirkungen des Platelet-Activating Factor auf das kardiovaskuläre System des Meerschweinchens untersucht.

Was die verschiedenen hämodynamischen Ausgangswerte in der verwendeten Versuchsanordnung angeht, so stimmen sie weitgehend mit den von MANNING et al. (1984) für das Meerschweinchen angegebenen Werten überein. Lediglich im Blutdruck werden dort physiologische Werte zwischen systolisch 80 - 94 mmHg und diastolisch 55 - 58 mmHg angegeben, während hier bei Hartley-Meerschweinchen in Narkose ein mittlerer Aortendruck von 56.9 ± 8.7 mmHg gefunden wird.

NEUMANN et. al. (1980) geben als mittleren Blutdruck Werte zwischen 72 und 75 mmHg unter Carfentanyl-Etomidate-Narkose an. Jene Untersuchungen werden jedoch nicht an Hartley-Tieren durchgeführt. Eigenen Beobachtungen zufolge ist aber der Blutdruck bei Hartley-Meerschweinchen allgemein niedriger als bei anderen Meerschweinchenstämmen. Dementsprechend berichten WAGNER und MANNING (1976) in einer früheren Veröffentlichung von einem mittleren Blutdruck, ermittelt bei Hartley-Meerschweinchen unter Äther-, Pentobarbital- oder Prokain-Anästhesie, von 57.2 mmHg.

Obwohl in der vorliegenden Versuchsanordnung ein Abbinden beider Aa. carotides erfolgt, was möglicherweise ein reflektorisches Ansteigen des Blutdrucks bewirken könnte, liegen die gemessenen Blutdrucke im unteren Normbereich. Ein solches Ansteigen des linksventrikulären systolischen Drucks wird nur vorübergehend während der Präparation beim Abklemmen der 2. A. carotis beobachtet, dieses Phänomen verschwindet aber nach kurzer Zeit wieder. Eine Blutversorgung des Gehirns ist während des Versuchs nur über die Aa. vertebrales und die A. basilaris (COOPER und SCHILLER, 1975), die vor allem die ventralen Hirnbereiche einschließlich des Kreislaufzentrums versorgen, gegeben.

Der arterielle pH-Wert liegt mit 7.49 zusammen mit dem arteriellen PCO_2 -Wert von 30.8 mmHg an der Grenze zur respiratorischen Alkalose. Das Tier wird, wie beschrieben, volumenkonstant mit 45 Atemzügen/min und einem Atemzugvolumen von 4 ml beatmet. Nach MANNING et al. (1984) beträgt das Atemzugvolumen eines Meerschweinchens 2.3 - 5.3 ml/kg KG bei einer Atemfrequenz von 42 - 104/min. Vorrangiges Ziel der Beatmung hier ist, das Meerschweinchen optimal mit Sauerstoff zu versorgen und einer während der Narkose mit Carfentanyl und Etomidate auftretenden Atemdepression und Azidose (NEUMANN et al. , 1980) entgegenzuwirken. Eine mögliche Hyperventilation und daraus resultierende respiratorische Alkalose wird dabei akzeptiert.

Die kardiovaskulären Wirkungen von PAF lassen eine deutliche Dosisabhängigkeit erkennen.

Während unter PAF in einer Dosis von 0.1 µg/kg KG nur ein sehr dezentler Blutdruckabfall (korreliert mit einem Abfall des linksventrikulären Drucks und der Kontraktilität) festzustellen ist, kommt es bei einer Dosis von 1.0 µg/kg KG zu einem ausgeprägten, aber reversiblen systemischen Blutdruckabfall.

In der höchsten Dosierung (10 µg/kg KG) steht dagegen anfänglich ein Blutdruckanstieg um fast 50 % im Vordergrund. Ab etwa 3 min p. appl. fällt dann in einer 2. Phase der Blutdruck mehr und mehr ab, bis schließlich keine Drücke mehr gemessen werden können.

Die hypotensiven Eigenschaften von PAF sind in der Literatur für verschiedene Spezies beschrieben worden, so vor allem für die Ratte von MASUGI et al. (1982), LAI et al. (1983) sowie KAMITANI et al. (1984). Die Hypotension wird dabei als Folge einer Gefäßdilatation angegeben. Auch für den Hund gibt es Berichte, so zum Beispiel von KENZORA et al. (1984) oder OTSUKA et al. (1985), wonach die systemische Verabreichung von PAF hypotensiv wirkt. Kardiodepressive Mechanismen sowie eine Vasodilatation durch PAF werden dafür verantwortlich gemacht.

Beim Meerschweinchen hingegen ist nach Untersuchungen von BONNET et al. (1983) und FEUERSTEIN et al. (1985), die Versuche an wachen Tieren durchführen, zwar ebenso ein deutlich ausgeprägter, blutdrucksenkender Effekt von PAF zu beobachten. Initial bewirkt PAF jedoch zunächst Hypertension. Auch MONTRUCCHIO et al. (1986) berichten für das Kaninchen von einem Anstieg des linksventrikulären systolischen Drucks und des mittleren Blutdrucks sowie von einem kurzanhaltenden Kontraktilitätsanstieg in der 1. Minute nach der Applikation von PAF, dem dann im weiteren Verlauf ein deutlicher Abfall dieser Parameter folgt.

Diesen Ergebnissen entspricht der auch hier unter PAF in der Dosis von 10 µg/kg KG gefundene Blutdruckanstieg sowie der kurzanhaltende Kontraktilitätsanstieg. In dieser hohen Dosis wirkt PAF also zunächst vasokonstriktorisch. Es bleibt ungeklärt, ob diese Gefäßwirkung eine Wirkung von PAF selbst ist oder ob eine reflektorische Stimulation des sympathischen Nervensystems oder andere freigesetzte Mediatoren dafür verantwortlich sind.

Bei Verabreichung niedrigerer PAF-Dosen wie z. B. 1.0 µg/kg KG hingegen ist auch beim Meerschweinchen ein Blutdruckabfall zu bemerken. Eine Gefäßdilatation wie bei anderen Tierarten spielt dabei sicherlich eine Rolle.

Nach HUBBARD et al. (1985) sind eine signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstands Ursachen eines Blutdruckabfalls bei der Ratte. Über den peripheren Widerstand lassen sich in der hier vorliegenden Versuchsanordnung keine direkten Aussagen machen. Doch das Herzminutenvolumen fällt hier bei einer PAF-Konzentration von 1.0 µg/kg KG bzw. von 10 µg/kg KG signifikant ab. Dabei ist in der Gruppe, die 10 µg/kg KG PAF erhält, der Cardiac Output schon deutlich erniedrigt, während gleichzeitig der Blutdruck noch signifikant gegenüber dem Vorwert erhöht ist.

Ein reduziertes Herzminutenvolumen kann verschiedene Ursachen haben:

Zum einen ist denkbar, daß es hypovolämisch bedingt ist. Dafür sprechen die erhöhte Gefäßpermeabilität, die nach der Verabreichung von PAF beobachtet wird. Sie geht einher mit dem Verlust an Plasmavolumen, sichtbar in der signifikanten Erhöhung des Hämatokrit (MORLEY et al., 1983; HANDLEY et al., 1984). Eine Folge davon ist, daß der venöse Rückfluß zum Herzen vermindert ist, was wiederum in vermindertem Herzminutenvolumen resultiert.

In dieser Arbeit erfolgen zwar keine Hämatokritmessungen, jedoch ist auch hier nach PAF eine deutliche Eindickung des Blutes zu beobachten, die es sehr schwierig macht, Blut für die durchzuführenden Blutgasanalysen zu gewinnen.

Eine andere Möglichkeit, ein reduziertes Herzminutenvolumen zu erklären, ist, daß eine Fehlverteilung des Blutvolumens zur Abnahme des Herzminutenvolumens führt.

Die Ergebnisse von BESSIN et al. (1983), die bei Hunden nach der Applikation von PAF einen Anstieg des Gefäßwiderstandes in der Portalvene sowie einen Anstieg des Drucks in der Pulmonalarterie und des pulmonalen Gefäßwiderstandes beobachten, sprechen für diese Möglichkeit.

Ein vermindertes Herzminutenvolumen kann daneben auch kardiogen bedingt sein. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist dieser Punkt von herausragender Bedeutung. So ist der Abfall der linksventrikulären Kontraktilität, das Auftreten von ST-Segment-Depression und Überleitungsstörungen im EKG und vor allem der Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks, wie hier bei der PAF-Konzentration von 10 µg/kg KG zu sehen ist, als kardiale Dysfunktion zu sehen. Insbesondere das frühe Auftreten der EKG-Veränderungen (2 min p. appl. zeigen alle Tiere AV-Blöcke) sowie die Erhöhung des enddiastolischen Drucks, das Maximum wird 2 min p. appl. erreicht, während gleichzeitig der Blutdruck erhöht ist, drücken eine primäre Schädigung des Herzens, vor allem des linken Ventrikels, aus.

Eine Koronarkonstriktion durch PAF mit nachfolgender Ischämie spielt dabei sicherlich ebenso eine Rolle wie die festgestellte verminderte Kontraktilität des Herzmuskels. So berichten FEUERSTEIN et al. (1984) von konstriktorischen Wirkungen von PAF auf die Koronararterien des Hausschweins. Nach BESSIN et al. (1983) verursachen intravenöse PAF-Injektionen auch beim Hund eine Reduktion des Koronarflusses.

Den hier gefundenen, negativ inotropen Wirkungen von PAF korrelieren mit den Ergebnissen von in vitro-Untersuchungen, die an isolierten Herzmuskelpräparaten vom Meerschweinchen oder vom Menschen erhalten werden.

Nach CAMUSSI et al. (1984) und ALLOATTI et al. (1986) verursacht PAF zunächst einen vorübergehenden, positiv inotropen Effekt, dann aber einen deutlichen negativ inotropen Effekt. Den anfänglich positiv inotropen Effekt erklärt man sich in einer Stimulation der β -Rezeptoren des Herzens. Dagegen finden LEVI et al. (1984) am isoliert perfundierten Meerschweinchenherz nur einen dosisabhängigen Abfall des linksventrikulären Drucks, der Kontraktilität und des Koronarflusses sowie Überleitungsstörungen. Die negativ inotropen und arrhythmogenen Effekte von PAF zeigen sich auch bei Herzen, die mit konstantem Flow perfundiert werden. So ist es unwahrscheinlich, daß die Effekte von PAF nur sekundäre Erscheinungen einer Flowreduktion sind. Jedoch vermag auch eine flowkonstante Perfusion nicht, ein durch PAF verursachtes regionales " Shunting " und Ischämie zu verhindern.

Von ähnlichen in vivo-Veränderungen der Herz- und Kreislaufparameter einschließlich der EKG-Veränderungen wie in den vorliegenden Versuchsreihen nach hohen PAF-Dosen berichten auch BESSIN et al. (1983) sowie MONTRUCCHIO et al. (1986) für den Hund und das Kaninchen. So wird bei Hunden nach der i. v. Gabe von PAF ($36 \cdot 10^{-9}$ M) das Entstehen eines akuten Kreislaufkollapses beschrieben.

GOLDSTEIN et al. (1986) stellen eine Dysfunktion des rechten Herzens durch PAF in den Mittelpunkt. Nach ihren Ausführungen führt PAF über eine pulmonale Hypertension und einen Anstieg des rechtsseitigen Afterloads zur Dysfunktion des rechten Ventrikels und Abfall des Herzminutenvolumens. Die Untersuchungen werden am Hausschwein durchgeführt. Eine primäre Beeinträchtigung des linken Herzens spielt danach ebenso wenig eine Rolle wie eine Dilatation der Gefäße. Da eine Beurteilung des rechten Herzens im vorliegenden Versuchsaufbau nicht direkt möglich ist, bleibt es offen, ob die Aussagen von GOLDSTEIN et. al. dazu auch für das Meerschweinchen zutreffen. Doch sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit für eine Beeinträchtigung des linken Ventrikels durch PAF.

Ungeklärt bleibt weiter die Frage, ob die kardialen Effekte durch PAF allein verursacht werden oder ob durch PAF freigesetzte Mediatoren wie zum Beispiel die Thromboxane oder die Leukotriene eine vermittelnde Rolle spielen. In der Literatur gibt es viele Hinweise für eine Beteiligung von Arachidonsäuremetaboliten.

Wie in der Versuchsreihe 2 dargestellt, fällt der arterielle PO_2 nach der Applikation von PAF ab, 3 min p. appl. wird mit durchschnittlich 53.1 mmHg der niedrigste Wert während des Versuchs gemessen. Dieser Wert mag zwar an der Grenze zur Hypoxie liegen, doch kann ein PO_2 in dieser Höhe kaum allein die negativen Effekte von PAF auf die linksventrikuläre Kontraktilität erklären. Dieses Problem ist in der Zukunft noch genauer zu untersuchen.

Ansonsten steht der Abfall des PO_2 in Einklang mit den Ergebnissen von VARGAFTIG et al. (1979, 1980), wonach PAF beim Meerschweinchen vor allem Bronchokonstriktion verursacht. Bei diesen Untersuchungen war aber lediglich der bronchiale Widerstand gemessen worden. Eine negative Beeinflussung der Lungenfunktion durch PAF wird auch von anderen Tieren und dem Menschen berichtet. So steigt z. B. der pulmonale Widerstand nach PAF beim Kaninchen (HALONEN et al., 1980, 1981), beim Affen (DENJEAN et al., 1981), und auch beim Menschen entwickelt sich eine Bronchokonstriktion mit PO_2 -Abfall und PCO_2 -Anstieg nach intratrachealer PAF-Applikation (GATEAU et al., 1986).

Auch der PCO_2 fällt überraschenderweise nach der Applikation von PAF ab. Eine Erklärung dafür wäre, daß bei einer Stase des Blutes im Lungenkreislauf CO_2 besser abdiffundieren kann, als im Vergleich dazu O_2 aufgenommen wird.

Die ebenfalls festgestellte Erniedrigung des arteriellen Bikarbonatgehaltes sowie des Base Excess sind als erste Anzeichen der Entwicklung einer metabolischen Azidose zu deuten. Dem entspricht in gewissen Grenzen auch der pH-Wert, der zwar anfangs noch, durch die Hyperventilation bedingt, an der Grenze zum Alkalischen liegt, 20 min p. appl. beträgt er aber 7.31 ± 0.096 .

Die Entstehung einer metabolischen Azidose wird auch von BESSIN et al. (1983) von ihren Versuchen an Hunden mit PAF in Dosen von $36 \cdot 10^{-8}$ M/kg KG berichtet. Bei einer sich entwickelnden metabolischen Azidose bei gleichzeitigem Vorliegen einer angedeuteten respiratorischen Alkalose, die sich im vorliegenden Fall als Resultat der künstlichen Beatmung mit Hyperventilation ergibt, könnte ein Abfall des Bikarbonats leicht reaktiv durch eine Verringerung des PCO_2 kompensiert werden. Dies liefert eine weitere Erklärung für den niedrigen PCO_2 im Blut.

WEB 2086 in der Dosis von 1 mg/kg KG erweist sich nach den vorliegenden Ergebnissen als ein potenter PAF-Antagonist. Es vermag, die Wirkungen von PAF in einer Konzentration von 1.0 μ g/kg KG auf den linksventrikulären Druck sowie auf Blutgase und den Säure-Basen-Haushalt voll zu antagonisieren.

Lediglich in der linksventrikulären Kontraktilität ist auch nach der Gabe von WEB 2086 ein Abfall, zwar bei weitem nicht so ausgeprägt wie ohne den PAF-Antagonisten, festzustellen.

Damit bestätigen sich die Untersuchungsergebnisse von CASALS-STENZEL (1987).

Die gefundenen Effekte von PAF in der Konzentration von 10 µg/kg KG auf das kardiovaskuläre System des Meerschweinchens ähneln in hohem Maße den hämodynamischen Veränderungen, die beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens gefunden werden (JORDAN, 1988).

Eine Aufgabe für die Zukunft wird es sein zu klären, inwieweit PAF als Mediator im anaphylaktischen Schock oder anderen Schockformen beteiligt ist. Dies kann durch direkten Nachweis von PAF während des Schocks geschehen oder indirekt mit Hilfe eines PAF-Antagonisten, der selektiv den Anteil von PAF an den hämodynamischen Veränderungen während des Schocks hemmt.

WEB 2086 ist als Antagonist dazu gut geeignet.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die kardiovaskulären Wirkungen von Platelet-Activating Factor (PAF) auf das Meerschweinchen untersucht.

Dazu wird narkotisierten Meerschweinchen in einer 1. Versuchsreihe PAF intravenös in drei verschiedenen Dosen (0.1 µg/kg KG, 1.0 µg/kg KG und 10 µg/kg KG) im Bolus verabreicht.

Das Ziel einer 2. Versuchsreihe ist, die Effekte von PAF (1.0 µg/kg KG) auf die Blutgase und Säure-Basen-Haushalt zu beleuchten. Daneben soll der PAF-Antagonist WEB 2086 als Vertreter der Triazolodiazepine auf seine Wirksamkeit hin geprüft werden.

Folgende Ergebnisse werden erzielt:

In der niedrigsten Dosis (0.1 µg/kg KG) bewirkt PAF nur einen geringfügigen Abfall des linksventrikulären systolischen Drucks, des mittleren Aortendrucks sowie der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ohne Veränderungen am Herzminutenvolumen .

Verabreicht man 1.0 µg/kg KG PAF, so werden nach einen kurzen Anstieg der Kontraktilität ein sehr ausgeprägter Abfall des linksventrikulären systolischen Drucks, der linksventrikulären Kontraktilität und des mittleren Aortendrucks beobachtet. Gleichzeitig fällt das Herzminutenvolumen signifikant. Am EKG sind bei einigen Tieren ST-Senkungen festzustellen. Die Veränderungen sind reversibel.

In einer Dosis von 10.0 µg/kg KG wirkt PAF in allen Fällen tödlich. Es sind 2 Phasen der Wirkung zu unterscheiden. Am Anfang kommt es zu einer signifikanten Erhöhung des linksventrikulären systolischen Drucks, der linksventrikulären Kontraktilität und des mittleren Aortendrucks, während das Herzminutenvolumen signifikant abfällt. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck steigt. Im EKG sind ST-Senkungen und atrioventrikuläre Überleitungsstörungen sichtbar, dem entsprechend sinkt die Herzfrequenz.

Dann kommt es in einer 2. Phase zum Abfall der Drücke und der Kontraktilität. Das Herzminutenvolumen fällt mehr und mehr ab. Die Herzfrequenz, die sich vorübergehend wieder gebessert hat, verlangsamt sich zunehmend. Nach durchschnittlich 19.7 ± 4.1 min nach der PAF-Applikation kommt es zur elektromechanischen Entkopplung.

PAF verursacht zusätzlich, wie in Versuchen mit der Dosis von 1.0 µg/kg KG ermittelt, einen vorübergehenden Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf im Mittel 53.1 mmHg, aber auch einen Abfall des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks. Daneben kommt es zu einer deutlich ausgeprägten Abnahme des arteriellen Bikarbonatgehalts und des Base Excess sowie in Andeutung am Ende des Versuchs des pH-Werts.

WEB 2086 erweist sich in der Dosis von 1.0 mg/kg KG i. v. als potenter PAF-Antagonist. Es vermag, die Wirkungen von PAF in einer Dosis von 1.0 µg/kg KG auf das kardiovaskuläre System sowie die Blutgase und den Säure-Basen-Haushalt beinahe vollständig zu blockieren.

6. Summary

Cardiovascular Effects of Platelet-Activating Factor (PAF) in the Guinea-Pig.

- Antagonism by a Triazolodiazepine (WEB 2086) -

In the present study the cardiovascular effects caused by intravenous injection of PAF in the anaethetized guinea-pig are investigated.

In a second part the effects of PAF concerning blood gases and acid-base-balance are characterized and the effects of WEB 2086, a putative PAF-receptor-antagonist, are studied.

A dose of 0.1 $\mu\text{g/kg}$ PAF causes only a very slight decrease in leftventricular systolic pressure, mean aortic pressure, and leftventricular contractility. The animals show no changes in cardiac output.

Administration of 1.0 $\mu\text{g/kg}$ of PAF produces, after a short-lasting increase in leftventricular contractility, a marked reduction in leftventricular systolic pressure, contractility, and mean arterial pressure. At the same time cardiac output drops significantly. Some of the animals show signs of ST-segment depression. All changes are reversible.

Intravenous injection of a dose of 10 $\mu\text{g/kg}$ PAF is uniformly lethal. The hemodynamic alterations are biphasic. In the beginning PAF produces a marked rise in leftventricular systolic and systemic blood pressure, concomitantly leftventricular contractility increases transiently. This is accompanied by a significant reduction in cardiac output. Leftventricular enddiastolic pressure is elevated, and ECG shows ST-segment-depression and impaired atrioventricular conduction in correlation with a dropping heart rate.

Then pressure and contractility decrease more and more. Heart rate, which has been improved in the meantime, drops. After 19.7 ± 4.1 min p. appl. no pressure can be measured.

A dose of 1.0 $\mu\text{g/kg}$ PAF causes a temporary reduction in arterial oxygen pressure to 53.1 mmHg, and also a reduction in PCO_2 . Bicarbonate and base excess decrease.

WEB 2086 proves to be a potent PAF-antagonist. A dose of 1 mg/kg blocks the cardiovascular alterations caused by PAF and the effects of PAF on blood gases and acid-base-balance.

7. Literaturverzeichnis

ADNOT, S. , J. LEFORT, V. LAGENTE, P. BRAQUET, B. B. VARGAFTIG, 1986
Interference of BN 52 021, a PAF-acether Antagonist, with Endotoxin-Induced
Hypotension in the Guinea-Pig.
Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl., 197 -200

ALAM, I. , J. B. SMITH, M. J. SILVER, 1983
Human and Rabbit Platelets Form Platelet-Activating Factor in Response to Calcium
Ionophore.
Thrombos. Res. 30, 71 - 79

ALBERT, D. H. , F. SNYDER, 1983
Biosynthesis of 1-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (Platelet-Activating
Factor) from 1-Alkyl-2-acyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine by Rat Alveolar Macrophages.
J. biol. Chem. 258, 97 - 102

ALBERT, D. H. , F. SNYDER, 1984
Release of Arachidonic Acid from 1-Alkyl-2-acyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, a
Precursor of Platelet-Activating Factor, in Rat Alveolar Macrophages.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 796, 92 - 101

ALLOATTI, G. , G. MONTRUCCHIO, F. MARIANO, C. TETTA, R. DE PAULIS, M. MOREA,
G. EMANUELLI, G. CAMUSSI, 1986
Effect of Platelet-Activating Factor (PAF) on Human Cardiac Muscle.
Int. Arch. Allergy 79, 108 -112

ALLOATTI, G. , G. MONTRUCCHIO, F. MARIANO, C. TETTA, G. EMANUELLI, G.
CAMUSSI, 1987
Protective Effect of Verapamil on the Cardiac and Circulatory Alterations Induced
by Platelet-Activating Factor.
J. cardiovasc.Pharmacol. 9, 181 - 186

ARNOUX, B. , D. DUVAL, J. BENVENISTE, 1980
Release of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) from Alveolar Macrophages by
the Calcium Ionophore A 23187 and Phagocytosis.
Europ. J. clin. Invest. 10, 437 - 441

ARNOUX, B. , J. DURAND, M. RIGAUE, B. B. VARGAFTIG, J. BENVENISTE, 1981
Release of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) and Arachidonic Acid Metabolites from Alveolar Macrophages.

Agents Actions 11, 555 - 556

ARNOUX, B. , E. JOUVIN-MARCHE, A. ARNOUX, J. BENVENISTE, 1982
Release of PAF-acether from Human Blood Monocytes.

Agents Actions 12, 713 -716

BAUMANN, G. , S. B. FELIX, J. SCHRADER, C. D. HEIDECKE, G. RIEß, W. ERHARDT, L. LUDWIG, U. LOHER, F. SEBENING, H. BLÖMER, 1981

Cardiac Contractile and Metabolic Effects Mediated via the Myocardial H_2 -Receptor Adenylate Cyclase System.

Res. exp. Med. (Berl.) 179, 81 - 98

BENVENISTE, J. , P. M. HENSON, C. G. COCHRANE, 1972

Leukocyte-Dependent Histamine Release from Rabbit Platelets.

J. exp. Med. 136, 1356 - 1377

BENVENISTE, J. , M. TENCE, J. POLONSKY, J. P. LE COUEDIC, 1977

Structural Analysis of Platelet-Activating Factor by Lipases.

Nature 269, 170 -171

BENVENISTE, J. , M. TENCE, P. VARENNE, J. BIDAULT, C. BOULLET, J. POLONSKY, 1979

Semi-synthèse et structure proposée du facteur activant les plaquettes (P.A.F.) : PAF-acèther, un alkyl ether analogue de la lysophosphatidylcholine.

C. R. Acad. Sci. (Paris) 289, 1037 - 1040

BENVENISTE, J. , C. BOULLET, C. BRINK, C. LABAT, 1983

The Actions of PAF-acether (Platelet-Activating Factor) on Guinea-Pig Isolated Heart Preparations.

Brit. J. Pharmacol. 80, 81 - 83

BENVENISTE, J. , B. B. VARGAFTIG, 1983

Platelet-Activating Factor: An Ether Lipid with Biological Activity.

In: H. K. Mangold, F. Paltauf (Ed.) : Ether Lipids - Biochemical and Biomedical Aspects, Academic Press, New York, pp. 355 - 376

BERDEL, W. E. , R. ANDREESEN, P. G. MUNDER, 1985

Synthetic Alkyl-Phospholipid Analogs; A New Class of Antitumor Agents.

In: J. F. Kuo (Ed.), Phospholipids and Cellular Regulation, 2, CRC Press, Inc. ,
Boca Raton, Florida , pp. 41 - 73

BESSIN, P. , J. BONNET, D. APFFEL, C. SOULARD, L. DESGROUX, I. PELAS,

J. BENVENISTE, 1983

Acute Circulatory Collapse Caused by Platelet-Activating Factor (PAF-acether) in
Dogs.

Europ. J. Pharmacol. 86, 403 -413

BETZ, S. J. , P. M. HENSON, 1980

Production and Release of Platelet-Activating Factor (PAF); Dissociation from
Degranulation and Superoxide Production in the Human Neutrophil.

J. Immunol. 125, 2756 - 2763

BETZ, S. J. , G. Z. LOTNER, P. M. HENSON, 1980

Generation and Release of Platelet-Activating Factor (PAF) from Enriched Pre-
parations of Rabbit Basophils; Failure of Human Basophils to Release PAF.

J. Immunol. 125, 2749 - 2755

BILLAH, M. M. , J. M. JOHNSTON, 1983

Identification of Phospholipid Platelet-Activating Factor (1-O-Alkyl-2-acetyl-*sn*-
glycero-3-phosphocholine) in Human Amniotic Fluid and Urine.

Biochem. biophys. Res. Commun. 113, 51 - 58

BLANK, M. L. , F. SNYDER, L. W. BYERS, B. BROOKS, E. E. MUIRHEAD, 1979

Antihypertensive Activity of an Alkyl Ether Analog of Phosphatidylcholine.

Biochem. biophys. Res. Commun. 90, 1194 - 1200

BLANK, M. L. , E. A. CRESS, T. WHITTLE, F. SNYDER, 1981

In Vivo Metabolism of a New Class of Biologically Active Phospholipids: 1-Alkyl-2-acetyl-
sn-glycero-3-phosphocholine, a Platelet Activating-Hypotensive Phospholipid.

Life Sci. 29, 769 - 775

BONNET, J. , D. THIBAudeau, P. BESSIN, 1983

Dependency of the PAF-acether Induced Bronchospasm on the Lipoxigenase Pathway
in the Guinea-Pig.

Prostaglandins 26, 457 - 466

BOURGAIN, R. H. , L. MAES, R. ANDRIES, P. BRAQUET, 1985

In Vivo Effects of PAF-acether and Arterial Thrombosis.

Prostaglandins 30, 439 -447

BRAQUET, P. , 1985

BN 52 021 and Related Compounds: A New Series of Highly Specific PAF-acether Receptor Antagonists.

Prostaglandins 30, 687

BRAQUET, P. , A. ETIENNE, C. TOUVAY, R. H. BOURGAIN, J. LEFORT, B. B.

VARGAFTIG, 1985

Involvement of Platelet-Activating Factor in Respiratory Anaphylaxis, Demonstrated by PAF-acether Inhibitor BN 52 021.

Lancet I, 1501

BRAQUET, P. , J. J. GODFROID, 1986

PAF-acether Specific Binding Sites: 2. Design of Specific Antagonists.

TIPS, 7, 397 - 403

BRUYNZEEL, P. L. B. , L. KOENDERMAN, P. T. M. KOK, M. L. HAMELING,

J. VERHAGEN, 1986

Platelet-Activating Factor (PAF-acether) Induced Leukotriene C₄ Formation and Luminol Dependent Chemiluminescence by Human Eosinophils.

Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl., 61 - 69

BURKE, J. A. , R. LEVI, D. S. HANAHAN, R. M. PINCKARD, 1982

Cardiac Effects of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine.

Fed. Proc. 41, 823

BUSSOLINO, F. , G. CAMUSSI, 1980

Effect of Prostacyclin on Platelet-Activating Factor Induced Rabbit Platelet Aggregation.

Prostaglandins 20, 781 - 791

CAMUSSI, G. , J. M. MENCIA-HUERTA, J. BENVENISTE, 1977

Release of Platelet-Activating Factor and Histamine. I. Effect of Immune Complexes, Complement and Neutrophils on Human and Rabbit Mastocytes and Basophils.

Immunology 33, 523 - 534

CAMUSSI, G. , M. AGLIETTA, R. CODA, F. BUSSOLINO, W. PIACIBELLO, C. TETTA, 1981

Release of Platelet-Activating Factor (PAF) and Histamine. II. The Cellular Origin of Human PAF - Monocytes, Polymorphonuclear Neutrophils and Basophils.
Immunology 42, 191 -199

CAMUSSI G. , C. TETTA, F. BUSSOLINO, F. CALIGARIS CAPPIO , R. CODA, C. MASERA, G. SEGOLONI, 1981a

Mediators of Immune-complex-Induced Aggregation of Polymorphonuclear Neutrophils. II. Platelet-Activating Factor as the Effector Substance of Immune-Induced Aggregation.
Int. Arch. Allergy 64, 25 -41

CAMUSSI, G. , M. AGLIETTA, F. MALAVASI, C. TETTA, W. PIACIBELLO, F. SANAVIO, F. BUSSOLINO, 1983

The Release of Platelet-Activating Factor from Human Endothelial Cells in Culture.
J. Immunol. 131, 2397 - 2403

CAMUSSI, G. , F. BUSSOLINO, C. TETTA, W. PIACIBELLO, M. AGLIETTA, 1983a
Biosynthesis and Release of Platelet-Activating Factor from Human Monocytes.
Int. Arch. Allergy 70, 245 - 251

CAMUSSI, G. , I. PAWLOWSKI, C. TETTA, C. ROFFINELLO, M. ALBERTON, J. BRENTJENS, G. ANDRES, 1983b

Acute Lung Inflammation Induced in the Rabbit by Local Installation of 1-O-Octadecyl-2-acetyl-2-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine or of Native Platelet-Activating Factor.
Amer. J. Path. 112, 78 -88

CAMUSSI, G. , C. TETTA, F. BUSSOLINO, 1983c

Inhibitory Effect of Prostacyclin (PGI₂) on Neutropenia Induced by Intravenous Injection of Platelet-Activating Factor (PAF) in the Rabbit.
Prostaglandins 225, 343 - 351

CAMUSSI, G. , G. ALLOATTI, G. MONTRUCCHIO, M. MEDA, G. EMANUELLI, 1984

Effect of Platelet-Activating Factor on Guinea-Pig Papillary Muscle.
Experientia (Basel) 40, 697 - 701

CARGILL, D. I. , D. S. COHEN, R. G. VAN VALEN, J. J. KLIMEK, R. P. LEVIN, 1983
Aggregation, Release and Desensitization Induced in Platelets from Five Species by Platelet-Activating Factor (PAF).

Thrombos. and Haemostas. 49, 204 - 207

CASALS-STENZEL, J. , 1987

Protective Effect of WEB 2086, a Novel Antagonist of Platelet-Activating Factor, in Endotoxin Shock.

Europ. J. Pharmacol. 135, 117 - 122

CASALS-STENZEL, J. , G. MUACEVIC, K. H. WEBER, 1987 a

Pharmacological Actions of WEB 2086, a New Specific Antagonist of Platelet-Activating Factor.

J. Pharmacol. exp. Ther. 241, 974 - 981

CASALS-STENZEL, J. , K. H. WEBER, 1987 b

Triazolodiazepines: Dissociation of their PAF (Platelet-Activating Factor) Antagonistic and CNS Activity.

Brit. J. Pharmacol. 90, 139 - 146

CAZENAVE, J. , J. BENVENISTE, J. F. MUSTARD, 1979

Aggregation of Rabbit Platelets by Platelet-Activating Factor Is Independent of the Release Reaction and the Arachidonate Pathway and Inhibited by Membrane Active Drugs.

Lab. Invest. 41, 275 - 285

CERVONI, P. , H. E. HERZLINGER, F. M. LAI, T. K. TANIKELLA, 1983

Aortic Vascular and Atrial Responses to (+-) 1-O-Octadecyl-2-acetyl-glycerol-3-phosphorylcholine.

Brit. J. Pharmacol. 79, 667 - 671

CHILTON, F. H. , J. T. O'FLAHERTY, C. E. WALSH, M. J. THOMAS, R. L. WYKLE, L. R. DE CHATELET, B. M. WAITE, 1982

Platelet-Activating Factor. Stimulation of the Lipoxygenase Pathway in Polymorphonuclear Leukocytes by 1-O-Alkyl-2-O-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine.

J. biol. Chem. 257, 5402 - 5407

CHILTON, F. H. , J. T. O'FLAHERTY, J. M. ELLIS, C. L. SWENDSEN, R. L. WYKLE, 1983

Selective Acylation of Lyso-Platelet-Activating Factor by Arachidonate in Human Neutrophils.

J. biol. Chem. 258, 7268 - 7271

CHIGNARD, M. , J. P. LE COUEDIC, M. TENCE, B. B. VARGAFTIG, J. BENVENISTE, 1979

The Role of Platelet-Activating Factor in Platelet Aggregation.
Nature 279, 799 - 800

CHIGNARD, M. , J. P. LE COUEDIC, B. B. VARGAFTIG, J. BENVENISTE, 1980
Platelet-Activating Factor (PAF-acether) Secretion from Platelets: Effect of Aggregating Agents.

Brit. J. Haemat. 46, 455 - 464

CHIGNARD, M. , F. WAL, J. LEFORT, B. B. VARGAFTIG, 1982
Inhibition by Sulphinpyrazone of the Platelet-Dependent Bronchoconstriction Due to Platelet-Activating Factor (PAF-acether) in the Guinea-Pig.

Europ. J. Pharmacol. 78, 71 - 79

CLARK, P. O. , D. J. HANAHAN, R. N. PINCKARD, 1980
Physical and Chemical Properties of PAF Obtained from Human Neutrophils and Monocytes and Rabbit Neutrophils and Basophils.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 628, 69 -75

COEFFIER, E. L. , M. C. BORREL, J. LEFORT, M. CHIGNARD, C. BROQUET, F. HEYMANS, B. B. VARGAFTIG, 1985

Effect of PAF-acether Antagonists, RP 48 740 and BN 52 021, on Platelet Activation and Bronchoconstriction Induced by PAF-acether and Structural Analogues in Guinea-Pig.

Prostaglandins 30, 699

COOPER, G. , A. L. SCHILLER, 1975

Anatomy of the Guinea Pig.
Harvard University Press, Cambridge

COX, G.-P. , M. L. WARDLOW, R. JORGENSEN, R. S. FARR, 1981

The Presence of Platelet-Activating Factor (PAF) in Normal Human Mixed Saliva
J. Immunol. 127, 46 - 50

DARIUS, H. , J. B. SMITH, A. M. LEFER, 1986

Inhibition of the Platelet-Activating Factor Mediated Component of Guinea-Pig Anaphylaxis by Receptor Antagonists.

Int. Arch. Allergy 80, 369 - 375

DEMOPOULOS, C. A. , R. N. PINCKARD, D. J. HANAHAN, 1979

Platelet-Activating Factor. Evidence for 1-O-Alkyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine as the Active Component (A New Class of Lipid Chemical Mediators).

J. biol. Chem. 254, 9355 - 9358

DEMOPOULOS, C. A. , G. E. TSABIKAKIS, V. M. KAPOULAS, 1981

Intravascular Pathobiology of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine (AGEPC), a Synthetic Platelet-Activating Factor (PAF). I. Intravenous Infusion in Guinea-Pigs.

Immunol. Lett. 3, 133 - 135

DENJEAN, A. , B. ARNOUX, J. BENVENISTE, A. LOCKHART, R. MASSE, 1981

Bronchoconstriction Induced by Intratracheal Administration of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) in Baboons.

Agents Actions 11, 567 - 568

DETSOULI, A. , J. LEFORT, B. B. VARGAFTIG, 1985

Histamine and Leukotriene-Independent Guinea-Pig Anaphylactic Shock Unaccounted for by PAF-acether.

Brit. J. Pharmacol. 84, 801 - 810

DOEBBER, T. W. , M. S. WU, J. C. ROBBINS, B. M. CHOY, M. N. CHANG, T. Y. SHEN, 1985

Platelet-Activating Factor (PAF) Involvement in Endotoxin-Induced Hypotension in Rats. Studies with PAF-Receptor Antagonist Kadsurenone.

Biochem. biophys. Res. Commun. 127, 799 - 808

EZRA, D. , G. FEUERSTEIN, P. W. RAMWELL, E. HAYES, R. E. GOLDSTEIN, 1985

Effects of Platelet-Activating Factor on Coronary Hemodynamics and Coronary Venous Plasma Levels of TXB_2 , 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ and Leukotriene C $_4$ Immunoreactivity in the Intact Domestic Pig Heart.

Advanc. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res. 13, 19 - 21

FEUERSTEIN, G. , L. M. BOYD, D. EZRA, R. E. GOLDSTEIN, 1984

Effect of Platelet-Activating Factor on Coronary Circulation of the Domestic Pig.

Amer. J. Physiol. 246, H 466 - H 471

FEUERSTEIN, G. , W. E. LUX, D. EZRA, E. C. HAYES, F. SNYDER, A. I. FADEN, 1985

Thyrotropin- Releasing Hormone Blocks the Hypotensive Effects of Platelet-Activating Factor in the Unanesthetized Guinea-Pig.

J. cardiovasc. Pharmacol. 7, 335 - 340

- FINDLEY, S. R. , L. M. LICHTENSTEIN, D. J. HANAHAN, R. N. PINCKARD, 1981
The Contraction of Guinea-Pig Ileal Smooth Muscle by Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine.
Amer. J. Physiol. 241, C 130 - C 133
- FORD-HUTCHINSON, A. W. , 1981
Neutrophil Aggregation Induced by PAF-acether and Leukotriene B₄.
Br. J. Pharmacol. 74, 925 P
- FORTH, W. , D. HENSCHLER, W. RUMMEL, 1987
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
5. Auflage, B. I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich
- GARAY, R. , P. BRAQUET, 1986
Involvement of K⁺ Movements in the Membrane Signal Induced by PAF-acether.
Biochem. Pharmacol. 35, 2811 - 2815
- GATEAU, O. , B. ARNOUX, H. DERIAZ, P. VIARS, J. BENVENISTE, 1984
Acute Effect of Intratracheal Administration of PAF-acether in Humans.
Amer. Rev. resp. Dis. 129, A3
- GODFROID, J. J. , F. HEYMANS, E. MICHEL, C. REDEUILH, E. STEINER, J. BENVENISTE, 1980
Platelet-Activating Factor (PAF-acether): Total Synthesis of 1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine.
Fed. Europ. biochem. Soc. Lett. 116, 161 - 164
- GODFROID, J. J. , P. BRAQUET, 1986
PAF-acether Specific Binding Sites: 1. Quantitative SAR Study of PAF-acether Isosteres.
TIPS 7, 368 - 373
- GOETZL, E. J. , C. K. DERIAN, A. I. TAUBER, F. H. VALONE, 1980
Novel Effects of 1-O-Hexadecyl-2-acyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine Mediators on Human Leukocyte Function: Delineation of the Specific Roles of the Acyl Substituents.
Biochem. biophys. Res. Commun. 94, 881 - 888

GOLDSTEIN, R. E. , D. EZRA, F. R. M. LAURINDO, G. Z. FEUERSTEIN, 1986
Coronary and Pulmonary Vascular Effects of Leukotrienes and PAF-acether.
Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl., 151 - 162

GORMAN, R. R. , D. R. MORTON, N. K. HOPKINS, A. H. LIN, 1983
Acetyl Ether Phosphorylcholine Stimulates Leukotriene B₄ by Synthesis and Cyclic
AMP Accumulation in Human Polymorphonuclear Leukocytes.
Advanc. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res. 12, 57 - 63

HALONEN, M. , J. D. PALMER, I. C. LOHMAN, L. M. MCMANUS, R. N. PINCKARD,
1980
Respiratory and Circulatory Alterations Induced by Acetyl Glyceryl Ether Phosphoryl-
choline (AGEPC), a Mediator of IgE Anaphylaxis in the Rabbit.
Amer. Rev. resp. Dis. 122, 915 - 924

HALONEN, M. , J. D. PALMER, I. C. LOHMAN, L. M. MCMANUS, R. N. PINCKARD,
1981
Differential Effects of Platelet Depletion on the Physiologic Alterations of IgE Ana-
phylaxis and Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine (AGEPC) Infusion in the
Rabbit.
Amer. Rev. resp. Dis. 124, 416 - 421

HANAHAN, D. J. , C. A. DEMOPOULOS, J. LIEHR, R. N. PINCKARD, 1980
Identification of Platelet-Activating Factor Isolated from Rabbit Basophils as Acetyl
Glyceryl Ether Phosphorylcholine.
J. biol. Chem. 225, 5514 - 5516

HANDLEY, D. A. , R. G. VAN VALEN, M. K. MELDEN, R. N. SAUNDERS, 1984
Evaluation of Dose and Route Effects of Platelet-Activating Factor-Induced Extra-
vasation in the Guinea-Pig.
Thrombos. and Haemostas. 52, 34 - 36

HASLAM, R. J. , M. VANDERWEL, 1982
Inhibition of Platelet Adenylate Cyclase by 1-O-Alkyl-2-O-acetyl-*sn*-glyceryl-3-
phosphorylcholine (Platelet-Activating Factor).
J. biol. Chem. 257, 6879 - 6885

HEFFNER, J. E. , S. A. SHOEMAKER, E. M. CANHAM, M. PATEL, I. F. MCMURTRY, H. G. MORRIS, J. E. REPINE, 1983

Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine stimulated Human Platelets Cause Pulmonary Hypertension and Edema in Isolated Rabbit Lungs. Role of Thromboxane A₂.
J. clin. Invest. 71, 351 - 357

HENSON, P. M. , 1977

Activation of Rabbit Platelets by Platelet-Activating Factor Derived from IgE-sensitized Basophils. Characteristics of the Aggregation and its Dissociation from Secretion.
J. clin. Invest. 60, 481 - 490

HOPKINS, N. K. , A. H. LIN, R. R. GORMAN, 1983

Evidence for Mediation of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine Stimulation of Adenosine 3', 5'-(cyclic)-Monophosphate Levels in Human Polymorphonuclear Leukocytes by Leukotriene B₄.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 763, 276 - 283

HUBBARD, J. W. , R. H. COX, J. E. LAWLER, M. L. BLANK, F. SNYDER, 1985

Cardiac Output and Peripheral Vascular Resistance during Intravenous Infusion of 1-Hexadecyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine in Conscious Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats.
Res. Commun. chem. Path. Pharmacol. 49, 459 - 462

HUMPHREY, D. M. , L. M. MCMANUS, K. SATOUCHI, D. J. HANAHAN, R. N. PINCKARD, 1982

Vasoactive Properties of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine and Analogues.
Lab. Invest. 46, 422 - 427

HWANG, S. B. , C. L. LI, M. H. LAM, T. Y. SHEN, 1985

Characterization of Cutaneous Vascular Permeability Induced by Platelet-Activating Factor in Guinea-Pigs and Rats and its Inhibition by a Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist.
Lab. Invest. 52, 617 - 630

HWANG, S. B. , T. BIFTU, T. W. DOEBBER, M. H. T. LAM, M. S. WU, T. Y. SHEN, 1985a

A Synthetic Pseudolignan Derivative as Potent and Specific PAF-acether Receptor Antagonist.
Prostaglandins 30, 689

INARREA, P. , J. GOMEZ-CAMBRONERO, M. NIETO, M. SANCHEZ CRESPO, 1984
Characteristics of the Binding of Platelet-Activating Factor to Platelets of Different
Animal Species.

Europ. J. Pharmacol. 105, 309 - 315

INGRAHAM, L. M. , T. D. COATES, J. M. ALLEN, C. P. HIGGINS, R. L. BAEHNER,
L. A. BOXER, 1982

Metabolic, Membrane, and Functional Responses on Human Polymorphonuclear Leuko-
cytes to Platelet-Activating Factor.

Blood 59, 1259 -1266

JORDAN, P., 1988

Einfluß der Histamin-(H_1)-Rezeptor- und/oder Leukotriene-Blockade auf Kreislauf
und Atmung im anaphylaktischen Schock beim sensibilisierten Meerschweinchen in
vivo.

Vet. Med. Diss. , München

JOUVIN-MARCHE, E. , B. POITEVIN, J. BENVENISTE, 1982

Platelet-Activating Factor (PAF-acether), an Activator of Neutrophil Function.

Agents Actions 12, 716 - 720

KAMITANI, T. , M. KATAMOTO, M. TATSUMI, K. KATSUTA, T. ONO, H. KIKUCHI,
S. KUMADA, 1984

Mechanism(s) of the Hypotensive Effect of Synthetic 1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-
glycero-3-phosphorylcholine.

Europ. J. Pharmacol. 98, 357 - 366

KENZORA, J. L. , J. E. PEREZ, S. T. BERGMANN, L. G. LANGE, 1984

Effect of Acetyl Glyceryl Ether of Phosphorylcholine (Platelet-Activating Factor)
on Ventricular Preload, Afterload, and Contractility in Dogs.

J. clin. Invest. 74, 1193 - 1203

KLOPROGGE, E. , G. H. DE HAAS, G. GORTER, J. W. N. AKKERMAN, 1983

Properties of PAF-acether-Induced Platelet Aggregation and Secretion Studies in
Gel-Filtered Human Platelets.

Thrombos. Res. 29, 595 - 608

KLOPROGGE, E. , G. H. DE HAAS, G. GORTER, J. W. N. AKKERMAN, 1983a

Stimulus-Response Coupling in Human Platelets. Evidence against a Role of PAF-
acether in the " Third Pathway ".

Thrombos. Res. 30, 107 - 117

KORNECKI, E. , Y. H. EHRLICH, R. H. LENOX, 1984

Platelet-Activating Factor-Induced Aggregation of Human Platelets Specifically Inhibited by Triazolobenzodiazepines.

Science 226, 1454 - 1456

LAI, F. M. , C. A. SHEPHERD, P. CERVONI, A. WISSNER, 1983

Hypotensive and Vasodilatory Activity of (+-) 1-O-Octadecyl-2-acetyl-glycerol-3-phosphorylcholine in the Normotensive Rat.

Life Sci. 32, 1159 - 1166

LALAU KERALY, C. , J. BENVENISTE, 1982

Specific Desensitization of Rabbit Platelets by Platelet-Activating Factor (PAF-acether) and Derivatives.

Brit. J. Haemat. 51, 313 - 322

LANARA, E. , C. VAKIRTZI-LEMONIAS, L. KRITIKOU, C. A. DEMOPOULOS, 1982

Response of Mice and Mouse Platelets to Acetyl Glycerol Ether Phosphorylcholine.

Biochem. biophys. Res. Commun. 109, 1148 - 1156

LAPETINA, E. G. , 1982

Platelet-Activating Factor Stimulates the Phosphatidylinositol Cycle. Appearance of Phosphatidic Acid Is Associated with the Release of Serotonin in Horse Platelets.

J. biol. Chem. 257, 7314 - 7317

LAPETINA, E. G. , F. L. SIEGEL, 1983

Shape Change Induced in Human Platelets by Platelet-Activating Factor. Correlation with the Formation of Phosphatidic Acid and Phosphorylation of a 40.000 Dalton Protein.

J. biol. Chem. 258, 7241 - 7244

LEE, M. L. , C. M. WINSLOW, C. JAEGGI, F. D'ARIES, G. FRISCH, C. FARLEY, M. K. MELDEN, D. A. HANDLEY, R. N. SAUNDERS, 1985

Inhibition of Platelet-Activating Factor: Synthesis and Biochemical Activity of SRI 63 - 073, a New Phospholipid PAF-acether Antagonist.

Prostaglandins 30, 690

LEE, T. C. , B. MALONE, M. L. BLANK, F. SNYDER, 1981

1-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (Platelet-Activating Factor) Stimulates Calcium Influx in Rabbit Platelets.

Biochem. biophys. Res. Commun. 102, 1262 - 1268

LEE, T. C. , B. MALONE, F. SNYDER, 1983

Stimulation of Calcium Uptake by 1-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (PAF) in Rabbit Platelets: Possible Involvement of the Lipooxygenase Pathway.
Arch. Biochem. 223, 33 - 39

LEE, T. C. , D. J. LENIHAN, B. MALONE, L. L. RODDY, S. I. WASSERMAN, 1984

Increased Biosynthesis of Platelet-Activating Factor in Activated Human Eosinophils.
J. biol. Chem. 259, 5526 - 5530

LEE, T. C. , F. SNYDER, 1985

Function, Metabolism, and Regulation of Platelet-Activating Factor and Related Ether Lipids.

In: J. F. Kuo (Ed.), Phospholipids and Cellular Regulation, 2, CRC Press, Inc. ,
Boca Raton, Florida, pp. 1 - 39

LEFER, A. M. , H. F. MÜLLER, J. B. SMITH, 1984

Pathophysiological Mechanisms of Sudden Death Induced by Platelet-Activating Factor.
Brit. J. Pharmacol. 83, 125 - 130

LEFORT, J. , F. WAL, M. CHIGNARD, M. C. MEDEIROS, B. B. VARGAFTIG, 1982

Pharmacological Properties of PAF-acether in the Guinea-Pig: Platelet-Dependent and Independent Reactions.
Agents Actions 12, 723 - 725

LELLOUCH-TUBIANA, A. , J. LEFORT, E. PIROTZKY, B. B. VARGAFTIG, A. PFISTER, 1985

Ultrastructural Evidence for Extravascular Platelet Recruitment in the Lung upon Intravenous Injection of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) to Guinea-Pigs.
Brit. J. exp. Path. 66, 345 -355

LEVI, R., J. A. BURKE, Z. G. GUO, Y. HATTORI, C. M. HOPPENS, L. M. MCMANUS, D. J. HANAHAN, R. N. PINCKARD, 1984

Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine (AGEPC): A Putative Mediator of Cardiac Anaphylaxis in the Guinea-Pig.
Circulat. Res. 54, 117 - 124

LEWIS, R. A. , E. J. GOETZL, S. I. WASSERMANN, F. H. VALONE, R. H. RUBIN, K. F. AUSTEN, 1975

The Release of Four Mediators of Immediate Hypersensitivity from Human Leukemic Basophils.

J. Immunol. 114, 87 - 92

LEWIS, J. C. , J. T. O'FLAHERTY, C. E. MCCALL, R. L. WYKLE, M. G. BOND, 1983
Platelet-Activating Factor Effects on Pulmonary Ultrastructure in Rabbits.

Exp. molec. Path. 38, 100 - 108

LOTNER, G. Z. , J. M. LYNCH, S. J. BETZ, P. M. HENSON, 1980

Human Neutrophil - Derived Platelet-Activating Factor.

J. Immunol. 124, 676 - 684

LYNCH, J. M. , G. Z. LOTNER, S. J. BETZ, P. M. HENSON, 1979

The Release of a Platelet-Activating Factor by Stimulated Rabbit Neutrophils.

J. Immunol. 123, 1219 - 1226

LYONS, R. M. , J. O. SHAW, 1980

Interaction of Ca^{2+} and Protein Phosphorylation in the Rabbit Platelet Release Reaction.

J. clin. Invest. 65, 242 - 255

MANNING, P. J. , J. E. WAGNER, J. E. HARKNESS, 1984

Biology and Diseases of Guinea-Pigs.

In: J. G. Fox, B. J. Cohen, F. M. Loew (Eds.) :

American College of Laboratory Animal Medicine Series : Laboratory Animal Medicine

Academic Press, New York, pp. 149 - 181

MASUGI, F. , T. OGIHARA, A. OTSUKA, S. SAEKI, Y. KUMAHARA, 1982

Potent Hypotensive Activity of 1-O-Hexadecyl-2-O-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine in Spontaneously Hypertensive Rat.

Biochem. biophys. Res. Commun. 104, 280 - 284

MCINTYRE, T. M. , G. A. ZIMMERMAN, K. SATOH, S. M. PRESCOTT, 1985

Cultured Endothelial Cells Synthesize both Platelet-Activating Factor and Prostacyclin in Response to Histamine, Bradykinin, and Adenosine Triphosphate.

J. clin. Invest. 76, 271 - 280

MCMANUS , L. M. , D. J. HANAHAN, C. A. DEMOPOULOS, R. N. PINCKARD, 1980
Pathobiology of the Intravenous Infusion of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine
(AGEPC), a Synthetic Platelet-Activating Factor (PAF) in the Rabbit.
J. Immunol. 124, 2919 - 2924

MCMANUS, L. M. , D. J. HANAHAN, R. N. PINCKARD, 1981
Human Platelet Stimulation by Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine.
J. clin. Invest. 67, 903 - 906

MCMANUS, L. M. , R. N. PINCKARD, F. A. FITZPATRICK, R. A. O'ROURKE, M. H.
CRAWFORD, D. J. HANAHAN, 1981a
Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine. Intravascular Alterations Following Intravenous
Infusion into the Baboon.
Lab. Invest. 45, 303 - 307

MENCIA-HUERTA, J. M. , J. BENVENISTE, 1979
Platelet-Activating Factor and Makrophages. I. Evidence for the Release from Rat and
Mouse Peritoneal Macrophages and not from Mastocytes.
Europ. J. Pharmacol. 9, 409 - 415

MENCIA-HUERTA, J. M. , E. NINIO, R. ROUBIN, J. BENVENISTE, 1981
Is Platelet-Activating Factor (PAF-acether) Synthesis by Murine Peritoneal Cells
(PC) a Two-Step Process?
Agents Actions 11, 556 - 558

MENCIA-HUERTA, J. M. , R. A. LEWIS, E. RAZIN, K. F. AUSTEN, 1983
Antigen-Initiated Release of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) from Mouse
Bone Marrow-Derived Mast Cells Sensitized with Monoclonal IgE.
J. Immunol. 131, 2958 - 2964

MILLER, O. V. , D. E. AYER, R. R. GORMAN, 1982
Acetyl Glycerylphosphorylcholine Inhibition of Prostaglandin I₂-Stimulated Adenosine
3', 5'-Cyclic Monophosphate Levels in Human Platelets. Evidence for Thromboxane
A₂ Dependence.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 711, 445 - 451

MONTRUCCHIO, G. , G. ALLOATTI, F. MARIANO, C. TETTA, G. EMANUELLI, G. CAMUSSI, 1986

Cardiovascular Alterations in the Rabbit Infused with Platelet-Activating Factor (PAF) :
Effect of Kadsurenone, a PAF Receptor Antagonist.
Int. J. Tiss. Reac. VIII (6), 497 - 504

MORLEY, J. , C. P. PAGE, W. PAUL, 1983

Inflammatory Actions of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) in Guinea-Pig Skin.
Brit. J. Pharmacol. 80, 503 - 509

MUIRHEAD, E. E. , J. A. STIRMAN, 1958

Dietary Protein and Hypertension of Dogs: Protection by Uretero-Caval Anastomosis
with a Study of Kidneys so Treated.
Amer. J. Path. 34, 561

MUIRHEAD, E. E. , 1980

Antihypertensive Functions of the Kidney.
Hypertension 2, 444 - 464

NAMM, D. H. , A. S. TADEPALLI, J. A. HIGH, 1982

Species Specificity of the Platelet Responses to 1-O-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine.
Thrombos. Res. 25, 341 - 350

NEUMANN, G. , W. ERHARDT, B. OBERHUBER, R. FRITSCH, G. BLÜMEL, 1980

A New Highly Potent and Short-Acting Analgesic, Carfentanyl (R 33799), in Combination with the Hypnotic Agent, Etomidate (R 26490), as a Method of Anaesthesia in Guinea-Pigs.
Res. exp. Med. (Berl.) 177, 135 - 143

NINIO, E. , J. M. MENCIA-HUERTA, F. HEYMANS, J. BENVENISTE, 1982

Biosynthesis of Platelet-Activating Factor. I. Evidence for an Acetyl-Transferase Activity in Murine Macrophages.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 710, 23 - 31

NUNEZ, D. , M. CHIGNARD, R. KORTH, J. P. LE COUEDIC, X. NOREL, B. SPINNEWYN, P. BRAQUET, J. BENVENISTE, 1986

Specific Inhibition of PAF-acether - Induced Platelet Activation by BN 52 021 and Comparison with the PAF-acether Inhibitors Kadsurenone and CV 3988.
Europ. J. Pharmacol. 123, 197 - 205

O'FLAHERTY, J. T. , R. L. WYKLE, C. H. MILLER, J. C. LEWIS, M. WAITE, D. A. BASS, C. E. MCCALL, L. R. DECHATELET, 1981

1-O-Alkyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine: A Novel Class of Neutrophil Stimulants.
Amer. J. Path. 103, 70 - 79

O'FLAHERTY, J. T. , C. L. SWENDSEN, C. J. LEES, C. E. MCCALL, 1981a
Role of Extracellular Calcium in Neutrophil Degranulation Responses to 1-O-Alkyl-
2-O-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine.
Amer. J. Path. 105, 107 - 113

OTSUKA, A. , F. MASUGI, T. OGIHARA, S. SAEKI, M. NAGANA, Y. KOYAMA, T. TABUCHI, Y. KUMAHARA, 1985
Hypotensive Mechanism of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine (AGEPC) in
Dogs. Effect on Hemodynamics and Humoral Factors.
Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine 19, 25 - 35

PINCKARD, R. N. , R. S. FARR, D. J. HANAHAN, 1979
Physiochemical and Functional Identity of Rabbit Platelet-Activating Factor (PAF)
Released in Vivo during IgE-Anaphylaxis with PAF Released in Vitro from IgE-
Sensitized Basophils.
J. Immunol. 123, 1847 - 1856

PIPER, P. J. , A. G. STEWART, 1986
Coronary Vasoconstriction in the Rat, Isolated Perfused Heart Induced by
Platelet-Activating Factor Is Mediated by Leukotriene C₄.
Brit. J. Pharmacol. 88, 595 - 605

PIROTZKY, E. , J. MISUMI, C. BOULLET, J. BENVENISTE, 1980
Libération du facteur activant les plaquettes (P.A.F.-acèther) par perfusion du rein
isolé de rat.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 290, 1079 - 1082

POLONSKY, J. , M. TENCE, P. VARENNE, B. C. DAS, J. LUNEL, J. BENVENISTE, 1980
Release of 1-O-Alkylglyceryl-3-phosphorylcholine, O-Deacetyl Platelet-Activating Factor,
from Leukocytes: Chemical Ionization Mass Spectrometry of Phospholipids.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 77, 7019 - 7023

PRANCAN, A. , J. LEFORT, M. BARTON, B. B. VARGAFTIG, 1982

Relaxation of the Guinea-Pig Trachea Induced by Platelet-Activating Factor and by Serotonin.

Europ. J. Pharmacol. 80, 29 - 35

PREVOST, M. C. , C. CARIVEN, M. F. SIMON, H. CHAP, L. DOUSTE-BLAZY, 1984

Platelet-Activating Factor (PAF-acether) Is Released into Rat Pulmonary Alveolar Fluid as a Consequence of Hypoxia.

Biochem. biophys. Res. Commun. 119, 58 - 63

PREWITT, R. L. , B. E. LEACH, L. W. BYERS, B. BROOKS, W.E.M. LANDS, E. E. MUIRHEAD, 1979

Antihypertensive Polar Renomedullary Lipid, a Semisynthetic Vasodilator.

Hypertension 1, 299 - 308

RAMM, B. , HOFMANN, G. , 1982

Biomathematik.

2. Auflage, F. Enke Verlag, Stuttgart

RENOOIJ, W. , R. L. WYKLE, M. L. BLANK, T. C. LEE, B. MALONE, V. FITZGERALD, F. SNYDER, 1980

Metabolism of 1-O-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, an Antihypertensive Phospholipid.

Fed. Proc. 39, 2187

RENOOIJ, W. , F. SNYDER, 1981

Biosynthesis of 1-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (Platelet-Activating Factor and a Hypotensive Lipid) by Cholinephosphotransferase in Various Rat Tissues.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 663, 545 - 556

ROUBIN, R. , J. M. MENCIA-HUERTA, J. BENVENISTE, 1982

Release of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) and Leukotrienes C and D from Inflammatory Macrophages.

Europ. J. Immunol. 12, 141 - 146

SAEKI, S. , F. MASUGI, T. OGIHARA, A. OTSUKA, Y. KUMAHARA, K. WATANABE, K. TAMURA, A. AKASHI, A. KUMAGAI, 1985

Effects of 1-O-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (PAF) on Cardiac Function in Perfused Guinea-Pig Heart.

Life Sci. 37, 325 - 329

SANCHEZ CRESPO, M. , F. ALONSO, J. EGIDO, 1980

Platelet-Activating Factor in Anaphylaxis and Phagocytosis. I. Release from Peripheral Polymorphonuclears and Monocytes during the Stimulation by Ionophore A 23187 and Phagocytosis but not from Degranulating Basophils.

Immunology 40, 645 - 655

SANCHEZ CRESPO, M. , P. INARREA, V. ALVAREZ, F. ALONSO, J. EGIDO, L. HERNANDO, 1983

Presence in Normal Human Urine of a Hypotensive and Platelet-Activating Phospholipid.

Amer. J. Physiol. 244, F 706 - F 711

SANCHEZ CRESPO, M. , P. INARREA, M. L. NIETO, S. FERNANDEZ-GALLARDO, 1986

Evidence of a Role for PAF-acether in the Pathophysiology of the Shock State.

Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl., 181 - 196

SEDIVY, P. , C. G. CAILLARD, A. FLOCH, F. FOLLIARD, S. MONDOT, C. ROBAUT, B. TERLAIN, 1985

48 740 RP: A Specific PAF-acether Antagonist.

Prostaglandins 30, 688

SHAW, J. O. , M. P. PRINTZ, K. HIRABAYASHI, P. M. HENSON, 1978

Role of Prostaglandin Synthesis in Rabbit Platelet Activation Induced by Basophil-Derived Platelet-Activating Factor.

J. Immunol. 121, 1939 - 1945

SHAW, J. O. , R. N. PINCKARD, K. S. FERRIGNI, L. MCMANUS, D. J. HANAHAN, 1981

Activation of Human Neutrophils with 1-O-Hexadecyl/Octadecyl-2-acetyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine (PAF).

J. Immunol. 127, 1250 -1255

SHAW, J. O. , S. J. KLUSICK, D. J. HANAHAN, 1981a

Activation of Rabbit Platelet Phospholipase and Thromboxane Synthesis by 1-O-Hexadecyl/Octadecyl-2-acetyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine Platelet-Activating Factor.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 663, 222 - 229

SIRIGANIAN, R. P. , A. G. OSLER, 1971

Destruction of Rabbit Platelets in the Allergic Response of Sensitized Leukocytes.
II. Evidence for Basophil Involvement.
J. Immunol. 106, 1252 - 1259

SMITH, K. A. , R. L. PREWITT, L. W. BYERS, E. E. MUIRHEAD, 1981

Analogues of Phosphatidylcholine: α -Adrenergic Antagonists from the Renal Medulla.
Hypertension 3, 460 - 470

SMITH, R. J. , B. J. BOWMAN, S. S. IDEN, 1983

Characteristics of 1-O-Hexadecyl- and 1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine-Stimulated Granule Enzyme Release from Human Neutrophils.
Clin. Immunol. Immunopath. 28, 13 - 28

SNYDER, F. , M. L. BLANK, D. JOHNSON, T. C. LEE, B. MALONE, M. ROBINSON, D. S. WOODARD, 1986

Alkylacetylgllycerols versus Lyso-PAF as Precursors in PAF Biosynthesis and the Role of Arachidonic Acid in PAF Metabolism.
Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl. , 33 - 41

STIMLER, N. P. , C. M. BLOOR, T. E. HUGLI, R. L. WYKLE, C. E. MCCALL, J. T. O'FLAHERTY, 1981

Anaphylactic Actions of Platelet-Activating Factor.
Amer. J. Path. 105, 64 - 69

STIMLER, N. P. , J. T. O'FLAHERTY, 1983

Spasmogenic Properties of Platelet-Activating Factor: Evidence for a Direct Mechanism in the Contractile Response of Pulmonary Tissues.
Amer. J. Path. 113, 75 - 84

SYBERTZ, E. J. , C. SABIN, T. BAUM, E. EYNON, S. NELSON, R. MORAN, 1982

Studies on the Interactions of Acetyl Glycerol Ether Phosphoryl Choline with the Sympathetic Nervous System in Rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 223, 594 - 598

SYBERTZ, E. J. , R. W. WATKINS, T. BAUM, K. PULA, M. RIVELL, 1985

Cardiac, Coronary and Peripheral Vascular Effects of Acetyl Glycerol Ether Phosphoryl Choline in the Anaesthetized Dog.
J. Pharmacol. exp. Ther. 232, 156 - 162

TAMARGO, J. , T. TEJERINA, C. DELGADO, S. BARRIGON, 1985

Electrophysiological Effects of Platelet-Activating Factor (PAF-acether) in Guinea-Pig Papillary Muscles.

Europ. J. Pharmacol. 109, 219 - 227

TENCE, M. , E. MICHEL, E. COEFFIER, J. POLONSKY, J. J. GODFROID, J. BENVENISTE, 1981

Synthesis and Biological Activity of Some Structural Analogs of Platelet-Activating Factor. Agents Actions 11, 558 - 559

TERASHITA, Z. , S. TSUSHIMA, Y. YOSHIOKA, H. NOMURA, Y. INADA, K. NISHIKAWA, 1983

CV-3988- A Specific Antagonist of Platelet-Activating Factor (PAF).

Life Sci. 32, 1975 - 1982

TERASHITA, Z. , Y. IMURA, K. NISHIKAWA, S. SUMIDA, 1985

Is Platelet-Activating Factor (PAF) a Mediator of Endotoxin Shock?

Europ. J. Pharmacol. 109, 257 - 261

TOKUMARA, A. , K. HARADA, K. FUKUZAWA, H. TSUKATANI, 1983

Biphasic Action of Platelet-Activating Factor on Isolated Guinea-Pig Ileum.

Lipids 18, 848 -850

TUFFIN, D. P. , P. J. WADE, 1985

Calcium Channel Blocking Drugs: A Structural Lead for PAF Antagonists?

Prostaglandins 30, 702

VALONE, F. H. , E. COLES, V. R. REINHARD, E. J. GOETZL, 1982

Specific Binding of Phospholipid Platelet-Activating Factor by Human Platelets.

J. Immunol. 129, 1637 - 1641

VALONE, F. H. , E. J. GOETZL, 1983

Enhancement of Human Polymorphonuclear Leukocyte Adherence by the Phospholipid Mediator 1-O-Hexadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine (AGEPC).

Amer. J. Path. 113, 85 - 89

VALONE, F. H. , E. J. GOETZL, 1983a

Specific Binding by Human Polymorphonuclear Leukocytes of the Immunological Mediator 1-O-Hexadecyl-Octadecyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine. Immunology 48, 141 - 147

VALONE, F. H. , 1984

Isolation of a Platelet Membrane Protein which Binds the Platelet-Activating Factor 1-O-Hexadecyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine. Immunology 52, 169 - 174

VARGAFTIG, B. B. , 1977

Carrageenan and Thrombin Trigger Prostaglandin Synthetase-Independent Aggregation of Rabbit Platelets: Inhibition by Phospholipase A₂ Inhibitors. J. Pharm. Pharmacol. 29, 222 - 228

VARGAFTIG, B. B. , J. LEFORT, A. V. PRANCAN, M. CHIGNARD, J. BENVENISTE, 1979

Platelet-Lung in Vivo Interactions: An Artifact of a Multi-Purpose Model? Haemostasis 8, 171 - 182

VARGAFTIG, B. B. , J. LEFORT, M. CHIGNARD, J. BENVENISTE, 1980

Platelet-Activating Factor Induces a Platelet-Dependent Bronchoconstriction Unrelated to the Formation of Prostacyclin Derivatives. Europ. J. Pharmacol. 65, 185 - 192

VARGAFTIG, B. B. , M. CHIGNARD, J. BENVENISTE, J. LEFORT, F. WAL, 1981

Background and Present Status of Reseach on Platelet-Activating Factor (PAF-acether). Ann. N. Y. Acad. Sci. 370, 119 - 137

VEMULAPALLI, S. , P. J. S. CHIV, A. BARNETT, 1984

Cardiovascular and Renal Actions of Platelet-Activating Factor in Anesthetized Dogs. Hypertension 6, 489 - 493

VILAIN B. , V. LAGENTE, C. TOUVAY, S. DESQUAND, J. RANDON, J. LEFORT, P. BRAQUET, B. B. VARGAFTIG, 1986

Pharmacological Control of the In Vivo Passive Anaphylactic Shock by the PAF-acether Antagonist Compound BN 52 021. Pharmacol. Res. Commun. 18, Suppl. 119 - 126

VOELKEL, N. F. , S. WORTHEN, J. T. REEVES, P. M. HENSON, R. C. MURPHY, 1982
Nonimmunological Production of Leukotrienes Induced by Platelet-Activating Factor.
Science 218, 286 - 288

VOELKEL, N. F. , J. SIMPSON, S. WORTHEN, J. T. REEVES, P. M. HENSON, R. C.
MURPHY, 1983

Platelet-Activating Factor Causes Pulmonary Vasoconstriction and Edema Via
Platelet-Independent Leukotriene Formation.

Advanc. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res. 12, 179 -183

WAGNER, J. E. , P. J. MANNING, 1976

The Biology of the Guinea-Pig.

Academic Press, New York

WINSLOW, C. M. , S. R. VALLESPER, G. E. FRISCH, F. J. D'ARIES, A. KOWAL
DE LILLO, W. J. HOULIHAN, V. PARRINO, G. SCHMITT, R. N. SAUNDERS, 1985

A Novel Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist.

Prostaglandins 30, 697

WYKLE, R. L. , B. MALONE, F. SNYDER, 1980

Enzymatic Synthesis of 1-Alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, a Hypo-
tensive and Platelet-Aggregating Lipid.

J. biol. Chem. 255, 10256 - 10260

YOUNG, J. M. , P. J. MALONEY, S. N. JUBB, J. S. CLARK, 1985

Pharmacological Investigation of the Mechanisms of Platelet-Activating Factor
Induced Mortality in the Mouse.

Prostaglandins 30, 545 - 551

ZIMMERMAN, G. A. , T. M. MCINTYRE, S. M. PRESCOTT, 1985

Production of Platelet-Activating Factor by Human Vascular Endothelial Cells:
Evidence for a Requirement for Specific Agonists and Modulation by Prostacyclin.

Circulation 72, 718 - 727

Meiner Freundin, Frau Petra Jordan, danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Gert Baumann und Herrn Dr. med. Stephan Felix danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Geräte, die Überlassung des Themas sowie für die Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Ulrich Lösch danke ich für die Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät, sein Interesse an der Durchführung sowie seine freundliche Beratung.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt für sein persönliches Engagement, seine Beratung und seine jederzeit gewährte Hilfe danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang E. Berdel danke ich für seine wertvollen Anregungen zur Versuchsdurchführung, sein Interesse und seine freundliche Beratung.

Frau Dipl.-Math. Raymonde Busch danke ich für ihre statistische Beratung.

Allen im Kardiologischen Forschungslabor tätigen Personen, insbesondere Frau Karina Lipp, danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfe. Ebenso gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität, besonders möchte ich dem Personal im Tierbereich für die Betreuung der Tiere danken.

Der Fa. Boehringer, Ingelheim, danke ich für die Überlassung von WEB 2086.

Schließlich möchte ich meiner Schwester Ulrike für die Bereitstellung ihres Computers und des Textprogrammes danken.

Lebenslauf

Petra Raschke

23. 06. 1959 geboren in Burghausen/Salzach
- Eltern : Günther Raschke
 Herta Raschke, geb. Aue
- 1965 - 1969 Besuch der Volksschule für Mädchen in Mühldorf a. Inn
- 1969 - 1978 Besuch des Ruperti-Gymnasiums, mathematisch-natur-
 wissenschaftlicher Zweig, in Mühldorf a. Inn
29. 06. 1978 Abitur
- 1978 - 1980 Studium der Mathematik und Psychologie an der
 Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1980 - 1986 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-
 Universität München
23. 01. 1986 Abschluß des 3. Staatsexamens
6. 03. 1986 Approbation als Tierärztin
- 1986 - 1987 Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Kardiolo-
 gischen Forschungslabor der I. Medizinischen Klinik und
 Poliklinik rechts der Isar der Technischen Universität
 München

